Assembled By Tsunami
Forumed.Sante-Dz.Org
Copyright

Forumed.Sante-Dz.Org
Maladies Et Syndrômes
Première Edition Du Forum

01 - Ataxie Télangiectasie
02 - CADASIL
03 - L'Acromégalie
04 - L'Agénésie Isolée Du Corps Calleux
05 - L'Amyotrophie Spinale Proximale
06 - L'Aplasie Médullaire Idiopathique
07 - L'Ataxie De Friedreich
08 - L'Atrésie De L'Oesophage
09 - L'Atrophie Multisystématisée
10 - L'Hémochromatose
11 - L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
12 - L'Hémophilie
13 - L'Hypothyroïdie Congénitale
14 - L'Ostéogenèse Imprfaite
15 - La Bêta-Thalassémie
16 - La Cystite Interstitielle
17 - La Délétion 22q11
18 - La Dystonie Focale
19 - La Dystrophie Myotonique De Steinert
20 - La Fibromyalgie
21 - La Maladie De Behçet
22 - La Maladie De Berger
23 - La Maladie De Buerger
24 - La Maladie De Darier
25 - La Maladie De Horton

Forumed.Sante-Dz.Org
Copyright

25 - La Maladie De Horton
26 - La Maladie De Huntington
27 - La Maladie De Lyme
28 - La Maladie De Menière
29 - La Maladie De Moya Moya
30 - La Maladie De Stargardt
31 - La Maladie De Still De L'Adulte
32 - La Maladie De Strümpell- Lorrain
33 - La Maladie De Takayasu
34 - La Maladie De Verneuil
35 - La Maladie De Von Recklinghausen
36 - La Maladie De Wegener
37 - La Maladie De Willebrand
38 - La Maladie De Wilson
39 - La Maladie Des Exostoses Multiples
40 - La Mucoviscidose
41 - La Narcolepsie Cataplexie
42 - La Périartérite Noueuse
43 - La Polychondrite Atrophiante
44 - La Rétinite Pigmentaire
45 - La Sarcoidose
46 - La Sclérodermie
47 - La Sclérose Latérale Amyotrophique
48 - La Sclérose Tubéreuse De Bourneville
49 - La Sphérocytose Héréditaire
50 - Le Kératocône

Forumed-Sante-Dz.Org
Copyright

51 - Le Lymphœdème Primaire
52 - Le Syndrome CHARGE
53 - Le Syndrome De Bardet- Biedl
54 - Le Syndrome De Churg Et Strauss
55 - Le Syndrome De Coffin- Lowry
56 - Le Syndrome De Cushing
57 - Le Syndrome De Fatigue Chronique
58 - Le Syndrome De Gilles De La Tourette
59 - Le Syndrome De Guillain- Barré
60 - Le Syndrome De Joubert
61 - Le Syndrome De Klinefelter
62 - Le Syndrome De Marfan
63 - Le Syndrome De Noonan
64 - Le Syndrome De Prader- Willi
65 - Le Syndrome De Rett
66 - Le Syndrome De Schnitzler
67 - Le Syndrome De Turner
68 - Le Syndrome De West
69 - Le Syndrome De Williams
70 - Le Syndrome SAPHO
71 - Le Syndrome Triplo X
72 - Le Vitiligo
73 - Le Xeroderma Pigmentosum
74 - Les Démences Fronto-Temporales

Forumed.Sante-Dz.Org
Copyright

Ataxie télangiectasie

Syndrome de Louis-Bar

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'ataxie télangiectasie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'ataxie télangiectasie ?

L'ataxie télangiectasie est une maladie génétique se caractérisant par des signes neurologiques avec une démarche instable et des anomalies des mouvements oculaires, une dilatation des petits vaisseaux de la peau (télangiectasies), une sensibilité accrue aux infections et un risque augmenté de survenue de cancers. La maladie a été décrite pour la première fois en 1926 puis ensuite en 1941 par le docteur Louis-Bar qui lui a donné son nom. Le gène responsable est connu.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

L'ataxie télangiectasie a une prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment donné) d'environ un enfant pour 100 000 avec des extrêmes de 1 pour 40 000 à 1 pour 300 000 selon les publications.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie débute habituellement chez les enfants vers l'âge de 1 à 2 ans. Elle atteint les personnes des deux sexes quelle que soit leur origine géographique.

A quoi est-elle due ?

L'ataxie télangiectasie est une maladie génétique. Le gène responsable *ATM* est situé sur le chromosome 11. Sa structure est connue depuis 1995. Plus de 500 anomalies (mutations) différentes sont connues pour ce gène, ce qui rend leur recherche assez difficile d'autant plus que ces mutations peuvent survenir dans toutes les régions du gène ; il n'y a pas de localisation préférentielle. Quelques mutations sont présentes préférentiellement dans certaines populations ce qui permet parfois d'orienter la recherche en fonction de l'origine géographique de l'enfant malade. La plupart de ces mutations aboutissent à une absence de

production de la protéine qui n'est donc pas présente chez les malades. Ce gène commande la fabrication de la protéine ATM. Celle-ci intervient dans le contrôle de la réparation des cassures survenant sur l'ADN, support de l'information génétique. Elle oriente la cellule vers l'arrêt transitoire du cycle cellulaire et la réparation, si les altérations ne sont pas majeures ou vers la mort cellulaire, si les dommages sont majeurs. L'absence de la protéine chez les enfants malades empêche l'arrêt du cycle cellulaire en cas d'altérations de l'ADN, entraîne la persistance des cassures chromosomiques et un excès de mort cellulaire à l'origine d'un vieillissement précoce.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de l'ataxie télangiectasie sont très variées. La maladie touche le système nerveux, la peau et le système immunitaire, ce qui a pour conséquence un risque plus élevé d'infections et de cancers.

- **L'atteinte du système nerveux** : Elle est liée à une atteinte du cervelet (ataxie cérébelleuse). Le cervelet est un organe situé dans la boîte crânienne, en dessous des hémisphères cérébraux ; il est indispensable à l'équilibre et à la coordination des mouvements.

Les troubles de l'équilibre sont une des premières manifestations. Ils apparaissent progressivement alors que l'enfant avait acquis une marche normale et sont associés à des mouvements anormaux de la tête. Ces troubles progressent lentement mais entre l'âge de 2 et 4 ans, les progrès moteurs de l'enfant avec augmentation de son adresse tendent à masquer la progression de l'ataxie. Après l'âge de 5 ans, la progression de l'ataxie redevient visible et les enfants ont souvent besoin d'un fauteuil roulant vers l'âge de 10 à 11 ans, même s'ils conservent une bonne force musculaire. L'évolution de l'ataxie est toutefois variable d'un enfant à l'autre y compris à l'intérieur d'une même famille.

Les troubles de la prononciation et des mouvements oculaires surviennent assez précocement.

La mauvaise coordination des mouvements et le tremblement des extrémités apparaissent progressivement chez certains enfants, à partir de l'âge de 9-10 ans et entraînent une gêne pour écrire. De grands mouvements anormaux (choréoathétose) sont assez fréquents.

Tous ces troubles s'aggravent progressivement et les adolescents ont souvent besoin d'une aide pour s'habiller, manger et se laver.

Dans la plupart des cas, l'intelligence est normale bien que les troubles moteurs et d'élocution gênent les malades lors des épreuves d'évaluation du quotient intellectuel. De nombreux malades font des études. Cependant, environ 30 % des malades ont des difficultés d'apprentissage ou une déficience intellectuelle modérée.

- **Les signes cutanés** : La dilatation des petits vaisseaux périphériques (télangiectasies) est la seconde manifestation de la maladie, après les manifestations neurologiques. Ces télangiectasies apparaissent un peu plus tardivement que les signes neurologiques, vers l'âge de 3 à 6 ans, parfois même à l'adolescence. Au début, elles sont localisées au niveau du « blanc de l'œil » sur les conjonctives, puis à l'intérieur des oreilles, sur les paupières et au niveau des plis du coude et des genoux.

Quelques signes de vieillissement prématuré peuvent être visibles au niveau des cheveux et

de la peau : cheveux gris, peau du visage amincie (atrophique), oreilles moins souples...

- **Un déficit de l'immunité** à l'origine d'infections pulmonaires et des sinus à répétition. Les infections pulmonaires répétées peuvent à la longue abîmer les poumons et être à l'origine de dilatations des bronches (bronchectasies).

- **Une augmentation relative de la fréquence des cancers** par rapport à la population générale. Le risque pour les malades de développer un cancer est estimé entre 10 à 35%. Chez les enfants, il s'agit avant tout de leucémies lymphoblastiques aiguës et de lymphomes alors que chez les adultes, il s'agit plutôt de tumeurs solides (cancer de la thyroïde, du sein ...).

- **Un retard de croissance** est assez fréquent.

Comment expliquer les symptômes ?

Les signes neurologiques et les télangiectasies pourraient être secondaires à une mort cellulaire prématurée (apoptose). La petite taille pourrait être en relation avec un déficit en *IGF1*, facteur intervenant dans la croissance.

Le défaut de base de la maladie consiste en une sensibilité anormale des cellules aux radiations et à des agents chimiques ayant la même action que les rayons X. Ceux-ci augmentent le taux de cassures chromosomiques. Ces cassures peuvent se produire n'importe où sur les chromosomes. Il existe aussi des remaniements chromosomiques : les chromosomes se sont cassés et recollés différemment. Dans les lymphocytes, ces remaniements ne se font pas au hasard et touchent surtout les chromosomes 7 et 14. Les points de cassure se situent dans les régions où sont localisés les gènes de la famille des immunoglobulines et des récepteurs aux antigènes des cellules T. Ceci explique la diminution du taux d'anticorps souvent observée dans la maladie, à l'origine des infections récidivantes, et la fréquence des cancers.

Quelle est son évolution ?

L'ataxie télangiectasie est une affection chronique, assez invalidante et sévère. Cependant, depuis une vingtaine d'années le pronostic s'est bien amélioré et la plupart des malades vivent à l'âge adulte. Les complications sont surtout liées aux infections pulmonaires et aux cancers. Les signes neurologiques sont responsables, comme nous l'avons vu plus haut, du handicap moteur.

L'expression et l'évolution de la maladie sont très variables d'une personne à l'autre.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de l'ataxie télangiectasie ?

Le diagnostic de l'ataxie télangiectasie se fait sur l'association des différentes manifestations cliniques : troubles de la marche, anomalies des mouvements des yeux, télangiectasies conjonctivales et infections pulmonaires à répétition. Cependant, ce diagnostic peut être difficile à poser chez le jeune enfant où tous les signes ne sont pas encore présents.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les différents examens complémentaires vont servir à établir le diagnostic.

Le taux dans le sang d'alphafoetoprotéine (variété de protéine fabriquée, normalement, uniquement pendant la vie fœtale) est élevé chez la majorité des malades.

Il existe un déficit en plusieurs types d'immunoglobulines (IgG2, IgG4, IgA et IgE).

Le caryotype sanguin (examen des chromosomes à partir d'une prise de sang) met en évidence, dans 5 à 10% des lymphocytes T, divers remaniements chromosomiques concernant les chromosomes 7 et 14. Il faut observer un nombre assez important de cellules (environ une cinquantaine) avant de pouvoir répondre.

Enfin, l'analyse du gène permet de confirmer le diagnostic avec certitude si deux mutations sont trouvées. Cependant, l'analyse du gène est difficile et cette confirmation n'est pas toujours possible.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Chez les petits enfants, le diagnostic peut être difficile car tous les signes ne sont pas encore réunis. Lorsqu'il n'y a encore que des signes neurologiques, on peut évoquer les autres causes d'ataxie comme la maladie de Friedreich ou les ataxies-apraxies oculomotrices. Par la suite, d'autres affections comportant aussi une radiosensibilité ou un déficit immunitaire peuvent être confondues avec l'ataxie télangiectasie : il s'agit de certaines agammaglobulinémies, de l'anémie de Fanconi ou de certains déficits immunitaires combinés sévères. Cependant, dans ces affections il n'y a ni ataxie ni élévation de l'alphafoetoprotéine, ce qui permet de faire la différence.

La maladie la plus proche est le syndrome de Nijmegen qui est très rare. Les enfants atteints n'ont ni ataxie ni télangiectasie mais un déficit immunitaire, un risque de cancers et des anomalies chromosomiques semblables à celles rencontrées dans l'ataxie télangiectasie. Ils ont en plus un petit crâne (microcéphalie) et une déficience intellectuelle.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Un test génétique est théoriquement possible chez les apparentés à risque et notamment chez les jeunes frères et soeurs d'un malade, si les deux mutations ont pu être mises en évidence chez ce malade. Cependant, un tel diagnostic présymptomatique n'a pas de réel intérêt en pratique car la maladie débute tôt dans la vie et son diagnostic ne pose pas de problème lorsqu'il existe déjà un frère ou une sœur atteints.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

L'ataxie télangiectasie se transmet sur un mode autosomique récessif, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu le gène altéré (gène muté), à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et sœurs dans une même famille. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1 sur 4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples ayant déjà eu un enfant atteint si les mutations impliquées ont pu être identifiées au préalable chez le malade et ses parents. Cela consiste à rechercher les mutations sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du fœtus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse à 16 semaines. Lorsqu'une seule mutation du gène ATM a été mise en évidence chez l'enfant atteint, le diagnostic prénatal peut être réalisé en associant une étude indirecte permettant de dire si le fœtus a reçu le même gène que son frère ou sa sœur atteints. L'étude de l'ADN des parents est indispensable pour la méthode indirecte. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

- Les parents des malades sont obligatoirement porteurs de l'anomalie en un seul exemplaire ; ils sont dits hétérozygotes. Leurs cellules sont un peu plus sensibles que celles de la population générale aux rayons X et ils ont un risque de cancer un peu plus élevé. Les mères ont notamment un risque de cancer du sein multiplié par 3. Il leur est proposé de faire une surveillance mammographique dès l'âge de 40 ans.

- Les frères et sœurs d'un malade ont un risque sur 4 d'être malades. Ceux qui sont indemnes de la maladie ont 2 risques sur 3 d'être porteurs du gène (hétérozygotes). Ces frères et sœurs hétérozygotes, à condition de n'être pas apparentés à leur conjoint, ont un risque faible, évalué à 1 sur 800 d'avoir à leur tour un enfant atteint.

- Quant aux malades, la plupart n'ont pas d'enfant.

La détection d'une hétérozygotie *ATM* chez les frères et sœurs, oncles et tantes de l'enfant atteint n'est pas faite en pratique clinique, du fait de son absence de retentissement sur la prise en charge médicale.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas actuellement de traitement curatif. Néanmoins, il existe des traitements symptomatiques pour les diverses manifestations de la maladie.

Les infections sont traitées par antibiotiques. Les injections régulières d'immunoglobulines peuvent être indiquées dans certains cas. Elles permettent de réduire le nombre d'infections.

Les complications pulmonaires liées aux infections à répétition, comme les dilatations des bronches (bronchectasies) doivent être traitées énergiquement par kinésithérapie respiratoire.

Les manifestations neurologiques sont les plus difficiles à traiter. Cependant une kinésithérapie régulière permet de diminuer les contractures, d'entretenir la force musculaire et d'apprendre les techniques pour prévenir les traumatismes en cas de chutes. Certains médicaments comme les béta-bloquants peuvent dans certains cas diminuer les tremblements et améliorer la réalisation des gestes fins. Cependant, l'action de ces médicaments est incons-

tante. Les troubles de la déglutition peuvent demander une prise en charge particulière. Enfin, l'orthophonie peut permettre d'améliorer l'articulation et le volume de la voix.

La radiothérapie et certaines chimiothérapies doivent être utilisées avec prudence à cause de la sensibilité aux rayons X des cellules des malades atteints d'ataxie télangiectasie.

En revanche, les radiographies simples, comme les radiographies pulmonaires ou osseuses, qui irradient peu, peuvent être pratiquées lorsqu'elles sont indispensables.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr aussi bien pour le malade que pour sa famille, car l'ataxie télangiectasie est une affection chronique et invalidante.

Comment se faire suivre ?

Le suivi régulier des malades est très important pour détecter d'éventuelles complications. Ce suivi doit être multidisciplinaire avec recours à un neuropédiatre ou à un neurologue suivant l'âge du malade, un médecin rééducateur fonctionnel, voire à un médecin cancérologue et à un généticien médical. La place du médecin généraliste est également primordiale car c'est souvent le médecin « de premier recours ».

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'ataxie télangiectasie a des répercussions importantes sur la vie du malade. Etant donné le début précoce des troubles moteurs, elle a un retentissement sur la scolarité. Celle-ci peut se faire assez souvent en milieu ordinaire avec certains aménagements, notamment au niveau des locaux. Le recours à une aide humaine sous forme d'une auxiliaire de vie scolaire est souvent nécessaire. Il est également possible d'obtenir auprès des autorités académiques des aménagements, prévus par la loi, lors des examens scolaires et éventuellement universitaires. Dans d'autres situations, une scolarité en milieu spécialisé sera nécessaire.

A l'âge adulte, le malade ne peut, le plus souvent, avoir une activité professionnelle normale.

De la même façon, la vie familiale est le plus souvent très perturbée. Des aides techniques performantes comme un fauteuil électrique ou des appareils d'aide à la communication, s'il y a d'importants troubles du langage, peuvent contribuer à une meilleure autonomie du malade. Par ailleurs, un aménagement du domicile est souvent indispensable ainsi que le recours à une tierce personne.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La connaissance du gène a ouvert de nouvelles perspectives de recherche dans cette maladie. Elle permet une meilleure connaissance des mécanismes en cause dans l'affection et le début d'essais de thérapie génique.

Certaines solutions thérapeutiques par médicaments sont aussi en cours de développement : antioxydants et antibiotiques de la catégorie des aminosides qui permettent dans certains types de mutations d'obtenir une protéine ATM normale.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site Orphanet (www.orpha.net) .

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant une ataxie télangiectasie peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale, en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Dominique Stoppa-Lyonnet

Service de Génétique Oncologique
Institut Curie, Paris

Association Pour la Recherche sur l'Ataxie Télangiectasie

Association Française des Conseillers en Génétique

CADASIL

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le CADASIL. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que CADASIL ?

CADASIL est une maladie génétique touchant les petits vaisseaux sanguins au niveau du cerveau. Elle entraîne une mauvaise irrigation sanguine dans certaines zones du cerveau, qui provoque des symptômes très variables d'un malade à l'autre. Les manifestations les plus courantes de la maladie, qui apparaissent à l'âge adulte, sont des crises de migraine, des troubles psychiques et des accidents vasculaires cérébraux (AVC, *voir plus loin*), responsables de troubles du langage, de la mémoire, de la vision…

Le terme CADASIL a été proposé en 1993 par des chercheurs français pour désigner la maladie. C'est un acronyme signifiant en anglais « **C***erebral* **A***utosomal* **D***ominant* **A***rteriopathy with* **S***ubcortical* **I***nfarcts and* **L***eukoencephalopathy* », c'est-à-dire « artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie ».

Le terme « artériopathie cérébrale » signifie qu'il s'agit d'une atteinte des artères (vaisseaux amenant le sang depuis le cœur vers tous les organes) au niveau du cerveau.

« Autosomique dominante » désigne la façon dont la maladie se transmet d'une génération à l'autre, puisqu'il s'agit d'une maladie héréditaire.

Le terme « infarctus » correspond à l'arrêt brutal de la circulation sanguine dans une zone du corps, qui est, dans le cas de CADASIL, la zone « sous-corticale », une région particulière du cerveau.

Enfin, le mot « leucoencéphalopathie » fait référence aux lésions du cerveau dues à la maladie (*voir plus loin*).

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence de CADASIL (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) n'est pas connue précisément, mais elle est estimée à 1 sur 24 000 personnes. Cette prévalence est probablement sous-estimée.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie touche autant les hommes que les femmes. Les symptômes apparaissent à l'âge adulte, généralement entre 30 et 40 ans.

Initialement décrite en Europe, CADASIL a depuis été observée dans des populations d'origines très différentes partout dans le monde.

A quoi est due cette maladie ?

La maladie est due à l'anomalie (mutation) d'un gène, appelé *NOTCH3*.

Ce gène est important pendant le développement du fœtus puisqu'il contrôle, entre autres, la formation des vaisseaux sanguins, et plus précisément la formation de la couche musculaire qui est l'un des constituants des artères (*figure 1*).

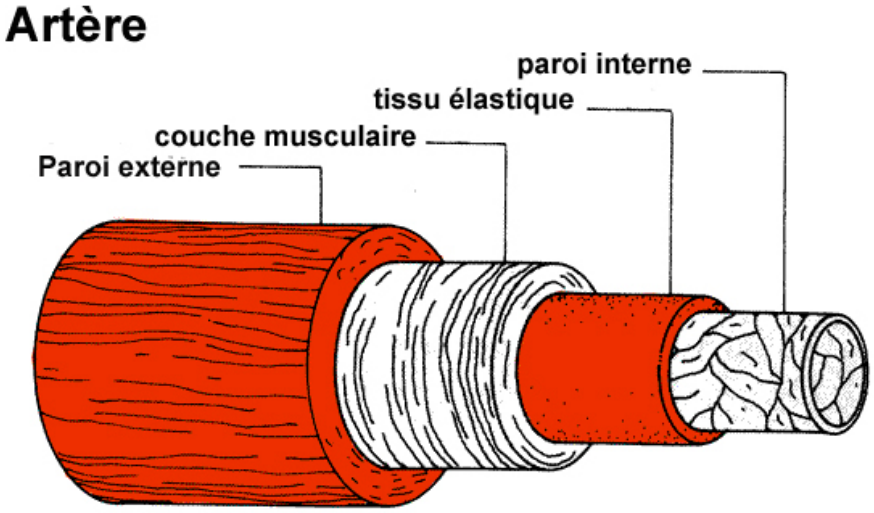


Figure 1
Une artère est une sorte de tube flexible constitué de différentes couches (ou tuniques) concentriques. L'une d'elles est une couche musculaire solide et élastique qui permet de maintenir le diamètre de l'artère et d'assurer la circulation du sang. Le gène NOTCH3 joue un rôle dans le développement de cette couche musculaire. (http://www.ulb.ac.be/erasme/edu/fcc/hypertension/images/sch_artere_400.gif)

Du fait de l'anomalie du gène *NOTCH3*, la couche musculaire des artères est de mauvaise qualité et elle se dégrade progressivement. La paroi des artères devient moins élastique et la circulation du sang se fait moins facilement.

Malgré l'atteinte des petites artères de tous les organes, les conséquences de la maladie ne se manifestent qu'au niveau du cerveau, entraînant des problèmes neurologiques qui sont détaillés ci-dessous.

Certaines zones du cerveau, irriguées par de petites artères, sont privées de sang et donc d'oxygène (infarctus) par cette anomalie des petites artères. Or, l'oxygène est indispensable au bon fonctionnement et à la survie des cellules. C'est la répétition de ces petits infarctus dans une partie du cerveau qui provoque les symptômes et leur aggravation progressive.

Est-elle contagieuse ?

Non, CADASIL n'est pas une maladie contagieuse, c'est une maladie génétique héréditaire.

Quelles sont les manifestations de la maladie ?

La maladie est due à une anomalie des artères présente dès la naissance, mais les premiers symptômes n'apparaissent généralement qu'à l'âge adulte (vers 30-40 ans). Les symptômes sont très variables d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille (bien qu'elles aient la même anomalie génétique). Ainsi, tous les malades ne présentent pas l'ensemble des manifestations décrites ci-dessous. De même, l'intensité des symptômes et donc le handicap lié à la maladie sont imprévisibles et très variables.

Crises de migraine

Les crises de migraine sont fréquentes au cours de la maladie et constituent souvent le premier symptôme. Il s'agit de maux de tête très intenses (d'un seul côté de la tête le plus souvent), parfois accompagnés de nausées, de vomissements et d'une intolérance au bruit et à la lumière (besoin de silence et d'obscurité). Ces maux de tête peuvent survenir seuls, mais ils sont souvent précédés de sensations anormales appelées « *aura* ». Les crises de migraine avec aura concernent un malade sur quatre environ. La fréquence des crises est extrêmement variable, allant de deux épisodes par semaine à un tous les 3 ou 4 ans.

Les signes précurseurs, ou auras, diffèrent selon les malades. Ils durent en moyenne de 20 à 30 minutes, puis le mal de tête apparaît. Il s'agit souvent de troubles de la vision : passage de formes brillantes devant les yeux, de taches colorées, apparition brutale d'un point lumineux scintillant dans la zone centrale du champ de vision (scotome scintillant), et, plus rarement, d'une vision brouillée ou de la perte de la vue dans une moitié du champ visuel (hémianopsie).

D'autres signes peuvent survenir et notamment des troubles de la sensibilité : engourdissement, picotements, fourmillements, faiblesse musculaire, voire paralysie, d'un seul côté du corps. Ces sensations peuvent parfois se propager à tout le corps.

Des troubles de la parole peuvent également apparaître, se traduisant souvent par des difficultés à trouver ses mots (aphasie) ou à articuler. L'aura peut également se manifester par un sentiment de dépression, d'anxiété ou d'agitation.

Les malades peuvent également souffrir d'une migraine « simple », sans aura. Cependant, les crises de migraine sans aura ne sont pas plus fréquentes dans CADASIL que dans la population générale.

Les crises de migraine peuvent être très douloureuses, voire insupportables, et durer plusieurs heures, parfois plusieurs jours. Parfois, les crises sont tellement sévères qu'elles nécessitent une hospitalisation.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les accidents vasculaires cérébraux, souvent appelés « attaques » en langage courant, surviennent au cours de la maladie lorsqu'une zone du cerveau est soudainement privée d'irrigation sanguine (infarctus ou ischémie). Les AVC à répétition sont le signe le plus fréquent de la maladie, touchant plus de trois malades sur quatre. Ils surviennent le plus souvent entre 40 et 50 ans.

Ils peuvent entraîner différents symptômes apparaissant brutalement : paralysie d'un côté du corps (hémiplégie) ou perte de la sensibilité d'une partie du corps, troubles de la parole, de l'équilibre ou de la coordination des mouvements.

Ces troubles peuvent régresser en moins de 24 h, mais ils peuvent devenir définitifs au fur et à mesure que la maladie évolue. Lorsqu'ils sont « passagers », on parle d'AVC transitoires,

et d'AVC « constitués » si les troubles sont irréversibles.

Troubles psychiatriques et cognitifs

Des troubles de l'humeur surviennent dans 20 % des cas environ, soit après un AVC, soit à n'importe quel moment au cours de l'évolution de la maladie. Certains malades présentent ainsi des signes dépressifs importants et une perte de motivation et d'intérêt pour le travail, les activités, les projets (apathie)... Dans de rares cas, les phases de dépression alternent avec des phases d'hyperactivité (dépenses inconsidérées, propos ou comportements inhabituels, excès divers...). On parle alors de troubles maniaco-dépressifs. L'existence de ces troubles psychiatriques peut être à l'origine d'erreurs de diagnostic, surtout lorsqu'ils sont les premiers signes de la maladie.

Des troubles dits « cognitifs » peuvent également survenir, et ce dès le début de la maladie. Cependant, ils ne deviennent importants qu'entre 50 et 60 ans. Ils se traduisent par des troubles de la concentration, de l'attention, ou des troubles de la mémoire d'importance variable. Les personnes atteintes ont souvent du mal à organiser une activité, à planifier les choses, à prendre des initiatives... Il est également difficile pour elles de s'adapter à de nouvelles situations et à gérer les changements qui surviennent dans leur quotidien. Il s'agit alors d'une atteinte des fonctions exécutives (organisation, planification) et de perte de la flexibilité ou de la souplesse mentale.

Evolution vers une démence

Progressivement, avec l'âge, le déclin intellectuel peut s'accentuer, soit progressivement, soit par paliers (aggravations soudaines et importantes). Les troubles de l'attention et de la mémoire deviennent de plus en plus importants, tout comme la perte de l'initiative. L'aggravation de ces troubles peut conduire à une perte de l'autonomie : on parle alors de démence ou de syndrome démentiel.

La démence est observée chez un tiers des malades, mais sa fréquence augmente avec l'âge. Après l'âge de 60 ans, environ 60 % des malades ont une démence.

Celle-ci peut être associée à d'autres signes comme des troubles de la marche, une impossibilité de se retenir d'uriner (incontinence urinaire) et dans certains cas à des difficultés pour avaler (troubles de la déglutition).

Epilepsie

Dans moins de 10 % des cas, les malades présentent également des crises d'épilepsie. Les manifestations des crises sont variables : mouvements ou convulsions (secousses musculaires, tremblements, raideurs), troubles de la sensibilité et des sens (fourmillements, engourdissements, hallucinations auditives ou visuelles se traduisant par le fait d'entendre des sons ou de voir des images qui n'existent pas...), troubles psychiques (peur panique ou crise de panique, troubles de la mémoire, confusion, perte de connaissance, absences (c'est-à-dire pertes soudaines du contact avec l'environnement), dont la personne ne se souvient pas ensuite) ou encore salivation excessive, fuites urinaires... Les crises peuvent toucher tout le corps (crises généralisées), ou plus souvent une partie limitée ou une moitié du corps (crises partielles).

Comment expliquer les symptômes ?

Les épisodes de privation d'oxygène du fait de la mauvaise irrigation sanguine endommagent certaines zones du cerveau, créant des lésions. En effet, après quelques minutes sans apport sanguin, certaines cellules sont définitivement détruites. Plus précisément,

c'est la substance « blanche » du cerveau qui souffre le plus souvent au cours de cette maladie : c'est pourquoi on parle de « leucoencéphalopathie » (*leuko* signifiant « blanc » en grec). La substance blanche est composée de faisceaux de « câbles », appelés axones, qui sont les prolongements des cellules nerveuses ou neurones (*figure 2*). Ces câbles sont recouverts d'une gaine isolante, appelée myéline, comparable à l'isolant recouvrant les fils électriques.

La myéline favorise la transmission du message nerveux qui assure le fonctionnement du cerveau. Chez les personnes atteintes de CADASIL, en raison des petits infarctus et micro-hémorragies à répétition, la myéline est altérée, voire détruite (on parle de démyélinisation) dans certaines zones du cerveau. Cette altération gêne ou empêche la transmission des messages nerveux dans le cerveau. Elle est responsable de la perte progressive d'autonomie.

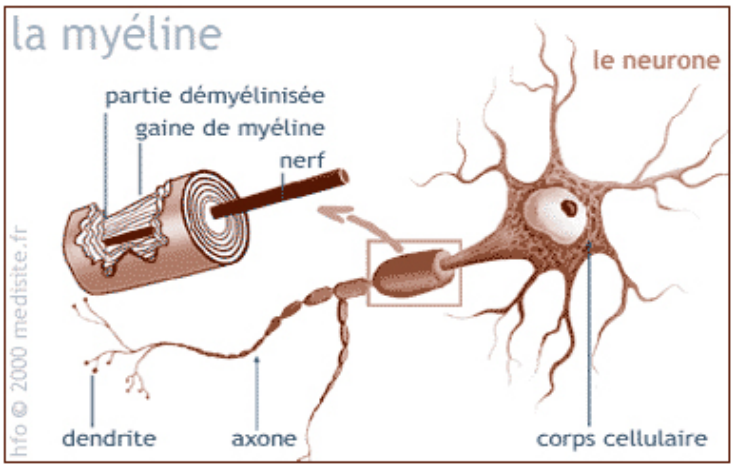


Figure 2
Les cellules nerveuses se prolongent par des « axones », recouverts d'une gaine blanche de myéline. Ce sont ces axones, constituant un véritable câblage dans le cerveau, qui composent la substance blanche dans laquelle se forment les lésions au cours de CADASIL. (http://www.medisite.fr/medisite/A-quelles-lesions-anatomiques.html)

Les épisodes d'interruption de la circulation sanguine semblent être de plus en plus fréquents et sévères au cours de l'évolution de la maladie, ce qui explique l'accumulation progressive des lésions cérébrales et l'aggravation des symptômes. Lorsqu'il y a une lésion dans le cerveau, celle-ci est définitive mais il existe une capacité de récupération par d'autres circuits qui se mettent en place pour compenser ce déficit. Cependant, cette capacité diminue progressivement, les troubles devenant alors de plus en plus évidents.

La raison pour laquelle certaines personnes développent une forme plus sévère de la maladie est inconnue.

Quelle est son évolution ?

Le plus souvent, la maladie se caractérise par l'apparition des crises de migraine avec ou sans aura après l'âge de 30 ans, puis par la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, une dizaine d'années plus tard, et par l'apparition progressive de troubles cognitifs (problèmes de concentration, de mémoire...), de troubles de l'équilibre et de la marche vers l'âge de 60 ans. Après 60 ans, la perte d'autonomie et le déclin intellectuel peuvent être prononcés.

Cependant, la sévérité de la maladie est très variable d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille. L'évolution est donc plus ou moins rapide, certains malades présentant un handicap important très tôt, vers l'âge de 40 ans, et d'autres n'ayant les premiers symptômes qu'après l'âge de 60 ans par exemple.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de CADASIL ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la maladie s'appuie initialement sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cet examen indolore consiste à obtenir des images précises du cerveau en plaçant le malade dans un appareil produisant un champ magnétique. Le diagnostic par IRM est complété par le test génétique.

Dans le cas de CADASIL, l'IRM détecte des lésions caractéristiques de la maladie dans la substance blanche du cerveau (*figure 3*). Les lésions apparaissent généralement entre 20 et 35 ans, mais elles peuvent être présentes de nombreuses années sans provoquer de symptômes. Après l'âge de 35 ans, toutes les personnes porteuses du gène anormal *NOTCH3*, présentant ou non des symptômes, ont des anomalies visibles à l'IRM évocatrices de CADASIL. Le nombre et l'importance des anomalies observées en IRM augmentent avec l'âge.

Dans certains cas, une biopsie de la peau est effectuée pour aider à confirmer le diagnostic. Il s'agit d'un petit prélèvement réalisé sous anesthésie locale permettant d'étudier l'état des petits vaisseaux de la peau. En effet, même si CADASIL ne provoque que des symptômes neurologiques, les anomalies des petites artères sont visibles dans tout le corps, notamment au niveau de la peau.

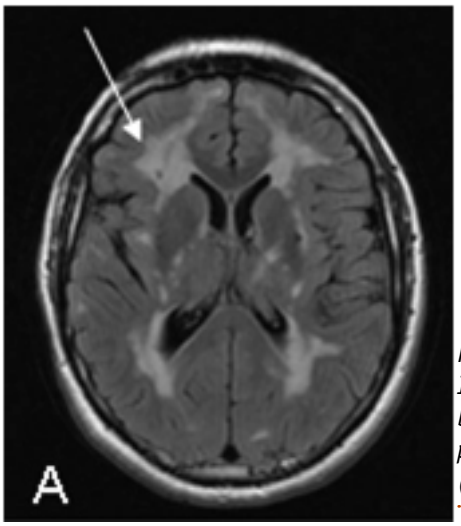


Figure 3
Illustration des anomalies observées en IRM dans la substance blanche d'une personne atteinte de CADASIL. Certaines zones, plus claires, renvoient un signal anormal.
(http://cervco.aphp.fr/pathologies/pathologies.xml)

Le diagnostic de CADASIL est confirmé en recherchant les anomalies du gène *NOTCH3*, par prise de sang. Cette recherche requiert un encadrement et un suivi particuliers.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les AVC sont relativement fréquents dans la population générale, surtout chez les personnes âgées, diabétiques, hypertendues, chez les fumeurs ou en cas de taux de cholestérol élevé. La maladie CADASIL n'est donc pas forcément évoquée lors des premiers symptômes d'AVC. Cependant, la visualisation des lésions typiques du cerveau par IRM permet d'alerter le médecin sur l'existence d'une maladie spécifique. Lorsqu'il existe des cas déjà diagnostiqués dans la famille, le diagnostic de CADASIL est plus facile à faire. Cependant, l'IRM et le test génétique restent nécessaires pour confirmer le diagnostic car les symptômes neurologiques

peuvent être dus à d'autres affections. Parmi les maladies « ressemblantes », on trouve notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive, la sclérose en plaques, l'angiopathie amyloïde cérébrale, ou encore la maladie d'Alzheimer.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

CADASIL est une maladie génétique héréditaire. Son mode de transmission est autosomique dominant, c'est-à-dire qu'une personne atteinte a une probabilité de 1 sur 2 de transmettre le gène anormal à ses enfants (*Figure 4*). Toutes les personnes ayant hérité du gène anormal développeront à un moment ou un autre des symptômes de la maladie. Cependant, leur sévérité peut varier considérablement d'une personne atteinte à l'autre, y compris au sein de la même famille.

Dans quelques cas exceptionnels identifiés, la mutation du gène *NOTCH3 est* survenue « par hasard » (mutation *de novo*), sans avoir été transmise par l'un des parents.

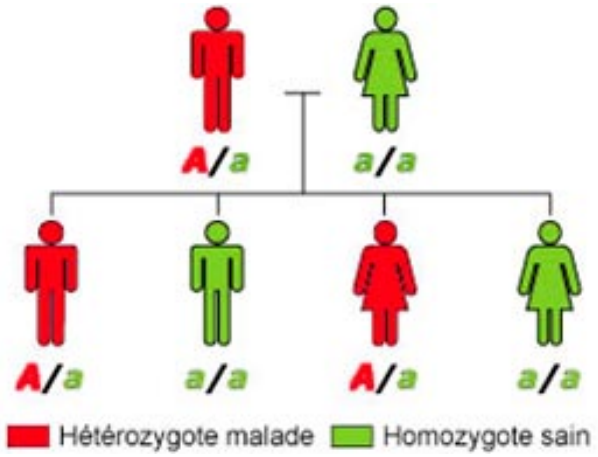


Figure 4
Sur ce schéma, le père possède le gène NOTCH3 *muté (A) responsable de CADASIL. Il a un risque sur deux de transmettre ce gène à ses enfants, qui développeront à leur tour la maladie. La transmission se fait de la même manière si c'est la mère qui est atteinte.*

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Le test de dépistage est possible avant l'apparition des symptômes de la maladie pour les membres de la famille d'une personne atteinte (test pré-symptomatique). Il consiste à déterminer si la personne possède l'anomalie génétique et donc si elle développera un jour la maladie.

Cependant, un test génétique chez une personne n'ayant aucune manifestation de la maladie n'est effectué que dans le cadre d'une consultation spécialisée et d'un encadrement médical et psychologique précis. Aucun test ne peut être réalisé chez les personnes de moins de 18 ans qui ne présentent pas de symptômes.

Après un examen par un neurologue permettant à la personne concernée d'obtenir des informations sur CADASIL, un entretien avec un psychologue et un généticien est effectué.

La décision d'avoir recours ou non à ce test pré-symptomatique étant complexe et difficile à prendre, la personne concernée doit en effet être informée et encadrée du mieux possible. Le psychologue peut ainsi évaluer l'état psychologique du sujet, l'état de ses réflexions et interrogations sur la maladie, ainsi que sa capacité à appréhender un diagnostic difficile. Le généticien explique le test et la signification des résultats.

Lorsque la personne choisit de faire le test, un délai de réflexion de un ou deux mois est requis avant d'effectuer le prélèvement sanguin. A tout moment, il lui est possible de se rétracter et de choisir de ne pas connaître le résultat. Un accompagnement médical et psychologique est toujours proposé après l'annonce du résultat (obtenu environ 3 mois après le prélèvement de sang), qu'il soit positif ou négatif.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire ?

Dans les familles au sein desquelles la maladie est particulièrement sévère, une demande de diagnostic prénatal est parfois exprimée.

Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur de la mutation et développera donc la maladie à l'âge adulte (les parents pouvant dans ce cas demander une interruption médicale de grossesse). Le diagnostic prénatal se fait par prélèvement du liquide dans lequel baigne le fœtus (amniocentèse) ou d'un fragment de placenta (prélèvement des villosités choriales).

Il est également possible d'effectuer un diagnostic préimplantatoire (DPI). Le DPI consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie sur des embryons obtenus par fécondation *in vitro*. Cette technique permet de sélectionner les embryons qui n'ont pas l'anomalie génétique pour les implanter dans l'utérus et éviter ainsi aux parents l'épreuve de l'interruption médicale de grossesse tardive.

Or, si le diagnostic prénatal et le DPI sont techniquement réalisables, le recours à ces techniques est néanmoins exceptionnel. En effet, CADASIL est une maladie qui ne se déclenche qu'à l'âge adulte et dont la sévérité est variable d'un malade à l'autre, même au sein de la même famille. Ainsi, même si certains membres de la famille sont ou ont été sévèrement atteints lorsqu'ils étaient relativement jeunes, rien n'indique que les enfants à venir, s'ils sont porteurs du gène malade, présenteront eux aussi précocement des symptômes sévères.

Ces démarches représentent un parcours long, nécessitant un accompagnement de la part de l'équipe soignante.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ?

Actuellement, il n'existe pas de traitement permettant de guérir la maladie ni d'éviter son apparition. Il est toutefois possible de traiter les symptômes au fur et à mesure qu'ils apparaissent afin d'améliorer la qualité de vie des malades. Des recherches sont en cours afin d'identifier des pistes de traitements permettant de retarder leur apparition.

Traitement des migraines

Les antalgiques (anti-douleurs) classiques comme le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont utilisés contre les crises de migraine. Ils sont

cependant souvent insuffisants.

Les médicaments habituellement utilisés pour traiter les migraines, dits « vasoconstricteurs », sont déconseillés chez les personnes atteintes de CADASIL car ils entraînent une contraction des vaisseaux risquant de réduire la circulation sanguine au niveau du cerveau.

Traitement des accidents vasculaires cérébraux

L'aspirine est classiquement utilisée après un premier AVC, à titre préventif. Elle permet de fluidifier le sang et de limiter la formation de bouchons (caillots) en cause dans la plupart des AVC survenant dans la population générale. En revanche, chez les personnes atteintes de CADASIL, l'effet bénéfique de l'aspirine n'a pas été clairement démontré. Dans le doute, la plupart des médecins prescrivent tout de même ce traitement, à doses variables en fonction des malades, sauf en cas de contre-indication (ulcère à l'estomac, allergie...).

Traitement des troubles de l'humeur

Les troubles psychiatriques, qui peuvent se traduire par des signes dépressifs ou maniaco-dépressifs, peuvent être traités par des médicaments antidépresseurs, mais ceux-ci se révèlent parfois insuffisamment efficaces voire inefficaces.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Après un accident vasculaire cérébral, la kinésithérapie est indispensable pour prendre en charge les éventuels troubles moteurs (marche, équilibre...). En cas de troubles de la parole, une rééducation orthophonique est conseillée. En cas de séquelles importantes (par exemple, des paralysies), la psychomotricité et l'ergothérapie permettent d'accompagner le malade en l'aidant à gérer son handicap et à accepter l'image de son corps, afin qu'il puisse évoluer au mieux dans son environnement.

Quant à la prise en charge des troubles cognitifs, elle peut passer par la participation à des groupes adaptés (avec d'autres malades par exemple), permettant de stimuler le malade, d'éviter son isolement et de limiter le sentiment d'être une charge pour l'entourage.

En cas de perte d'autonomie (ralentissement intellectuel, troubles du comportement, importantes difficultés motrices), le malade peut avoir besoin d'une aide spécialisée à domicile, voire d'être hospitalisé en maison médicale spécialisée où il sera assisté dans la vie quotidienne (hygiène, alimentation).

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique est souvent indispensable, à toutes les étapes de la maladie, tant pour le malade que pour sa famille.

L'annonce du diagnostic est un moment difficile, où se mêlent sentiments d'injustice, d'impuissance et de désespoir, dans la mesure où il s'agit d'une maladie qui ne se traite pas, dont on ne peut pas prévoir l'évolution, et qui est responsable à terme d'un déclin physique et intellectuel.

De plus, s'agissant d'une maladie familiale, la peur de transmettre (ou d'avoir transmis) la maladie à ses enfants est souvent intense et associée à un sentiment de culpabilité. Le soutien psychologique peut aider à mieux accepter cette situation et à mieux gérer l'anxiété liée à la maladie.

Pour la famille (frères et sœurs, enfants), le soutien psychologique est important pour aider

à prendre une décision concernant le test de dépistage, ou à accepter de vivre dans l'incertitude sans renoncer pour autant à ses projets. Pour les personnes qui se savent atteintes mais qui n'ont pas encore développé de symptômes, ou pour les membres de la famille qui ne savent pas s'ils sont porteurs du gène anormal, il est « naturel » de s'inquiéter au moindre signe neurologique (maux de tête, picotements dans un membre...). Cependant, CADASIL n'est pas forcément en cause et deux personnes ayant la même anomalie génétique n'auront pas obligatoirement les mêmes symptômes, ni la même évolution. L'aide d'un psychologue, en complément de diverses méthodes de relaxation, peut être utile pour calmer ces angoisses.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il n'y a pas de recommandation particulière, mais il est toutefois préférable d'avoir une bonne hygiène de vie et de ne pas fumer (car cela augmente le risque d'AVC). Il est également recommandé de faire contrôler régulièrement sa tension artérielle.

Généralement, pour éviter toute prise de risque inutile, le traitement hormonal de la ménopause n'est maintenu que s'il apporte un réel bénéfice (traitement des bouffées de chaleur...), et ce sur une durée limitée. En ce qui concerne la contraception, une pilule ne comprenant que des progestatifs (sans œstrogènes) peut-être préférée à la pilule classique.

Comment se faire suivre ?

Le suivi des personnes atteintes de CADASIL est assuré dans des consultations de neurologie hospitalière spécialisées. Il existe en France un centre de référence pour les maladies vasculaires du système nerveux central (dont les coordonnées se trouvent sur le site www.orphanet.fr). La fréquence des visites et des examens sera déterminée par l'équipe médicale.

Certains symptômes doivent néanmoins alerter le malade et son entourage et l'inciter à consulter en urgence. Ainsi, un AVC peut se traduire par des troubles de la vision ou du langage, des difficultés soudaines à bouger un membre (il devient par exemple difficile d'écrire), des troubles de la coordination des mouvements... De même, en cas de violents maux de tête avec ou sans aura, ou de crises d'épilepsie, il est conseillé de consulter rapidement son médecin.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est important de communiquer le diagnostic de CADASIL aux médecins pour éviter certains traitements ou examens. En effet, les médicaments anticoagulants, parfois donnés après un AVC, sont fortement déconseillés en cas de CADASIL car il existe un risque de saignement dans le cerveau. De même, les artériographies cérébrales (examens permettant de visualiser la circulation du sang dans les artères du cerveau) doivent être évitées car elles peuvent être à l'origine de crises de migraine parfois graves. Enfin, il est impératif de signaler au personnel soignant quels sont les traitements en cours et leur dose. Cette précaution permet d'éviter les associations de médicaments incompatibles et les éventuels surdosages.

Peut-on prévenir cette maladie ?

A ce jour, il n'existe aucun moyen, avec une efficacité démontrée, de prévenir la survenue

ou les manifestations de CADASIL.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Etre atteint d'une maladie évolutive qui entraîne tôt ou tard un déclin physique et intellectuel est extrêmement difficile, bien qu'on ne puisse pas prévoir la sévérité du handicap ni la rapidité d'évolution, qui sont très variables d'une personne à l'autre. Les troubles neurologiques finissent par perturber des fonctions essentielles, comme la marche ou la parole, et sont donc très handicapants. L'état du malade peut rester stable pendant un certain temps, mais les aggravations survenant pendant la vie active peuvent nécessiter un arrêt de l'activité professionnelle, ou du moins une réorientation ou une réorganisation du temps de travail. De plus, en cas d'AVC, une hospitalisation suivie d'une rééducation souvent longue sont indispensables pour permettre aux malades de se rétablir et de récupérer le plus de facultés possible.

Pour les personnes ayant déjà des symptômes comme pour celles se sachant (ou se croyant) atteintes par la maladie, le sentiment de vivre avec une menace permanente peut-être difficile à gérer et source d'une grande anxiété. Le caractère imprévisible de la maladie est particulièrement difficile à accepter.

Lorsque la maladie est très avancées, le malade perd peu à peu son autonomie et devient incapable d'effectuer seul les gestes quotidiens (toilette, repas...). Pour l'entourage du malade, les troubles de l'humeur, les troubles psychologiques, accompagnés de difficultés motrices ou d'incontinence éventuelles sont très difficiles à supporter. Ils sont souvent responsables d'un isolement social, les amis et parfois la famille ne comprenant pas toujours les changements de comportement de la personne atteinte. Le malade, lorsqu'il devient incapable de prendre des décisions, doit parfois être placé sous tutelle judiciaire. Le tuteur, souvent un membre de la famille, doit assurer à la place du malade la gestion financière.

A un stade avancé de la maladie, afin d'alléger la charge que représente le maintien du malade à domicile, des interventions extérieures (services de soins infirmiers, garde-malade, auxiliaire de vie, aide-ménagère ou placement en institut spécialisé) peuvent être mises en place. Ces périodes de « répit » pour la famille sont primordiales.

Grossesse

Il est possible d'avoir des enfants lorsque l'on est atteinte de CADASIL ou lorsque l'on est porteuse de l'anomalie génétique responsable de la maladie. La grossesse ne semble pas augmenter le risque d'AVC et elle ne déclenche pas non plus de symptômes chez une femme n'ayant jamais eu de manifestations de la maladie.

Cependant, au cours du mois suivant l'accouchement, le risque de crises de migraine avec aura sévère serait augmenté. Il est donc important de discuter avec son médecin de tout désir de grossesse et de l'informer si l'on est enceinte, car il pourra évaluer les risques pour la femme et le futur bébé, et assurer un suivi adapté.

Où en est la recherche ?

La recherche a pour objectif de préciser les mécanismes par lesquels l'anomalie du gène *NOTCH3* conduit aux lésions des artères cérébrales. Pour ce faire, des souris présentant une anomalie du gène *NOTCH3* ont été obtenues. Les facteurs déterminant la sévérité des symptômes et de l'évolution, variables d'un malade à l'autre, sont également à l'étude.

Sur le plan clinique, des essais thérapeutiques sont envisagés, notamment pour évaluer l'efficacité des médicaments « vasodilatateurs » ou « neuroprotecteurs ».

Ces travaux sont conduits par différentes équipes dans le monde.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou en consultant **Orphanet** (www.orphanet.fr.)

Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits. D'autre part, les Services Régionaux d'Aides et d'Informations (SRAI) aident et accompagnent les familles dans les démarches quotidiennes en les mettant en contact avec des techniciens d'insertion (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, travailleurs sociaux ...).

En France, certains malades atteints de CADASIL peuvent être pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux (exonération du ticket modérateur). Les séances de kinésithérapie et d'orthophonie sont prises en charge par la Sécurité Sociale. Les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en présentant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Dominique Hervé

Centre de référence des maladies vasculaires rares du système nerveux central et de la rétine
Hôpital Lariboisière, Paris

Professeur Hughes Chabriat

Service de neurologie,
centre de référence des maladies vasculaires rares du système nerveux central et de la rétine
Hôpital Lariboisière, Paris

Association CADASIL France

Association Française des Conseillers en Génétique

L'acromégalie

Maladie de Pierre Marie

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'acromégalie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'acromégalie ?

L'acromégalie est une maladie qui se caractérise par une croissance exagérée du visage et des extrémités lorsqu'elle se manifeste après la puberté, et par une très grande taille (gigantisme) lorsqu'elle survient avant la puberté. Elle est due à une sécrétion excessive de l'hormone de croissance. Elle est également appelée maladie de Pierre Marie, d'après le nom du médecin qui l'a décrite.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

C'est une maladie rare qui touche une personne sur 15 000 à une sur 25 000. Son incidence (nombre de nouveaux cas par an) est de 3 à 5 nouveaux cas par million d'habitants et par an. Cependant, le délai entre l'apparition des symptômes et le moment du diagnostic dépassant souvent une dizaine d'années, il existe de nombreux cas encore non diagnostiqués.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'acromégalie survient plus fréquemment entre 30 et 40 ans, bien qu'elle puisse apparaître à tout âge. Elle est toutefois exceptionnelle chez les personnes âgées. L'acromégalie touche un peu plus de femmes que d'hommes, et concerne toutes les populations.

A quoi est-elle due ?

L'acromégalie est liée à une production excessive d'hormone de croissance, aussi appelée GH (pour *growth hormone*), ou hormone somatotrope (STH). Cette hormone est une sorte de messager circulant dans le sang et agissant ainsi sur tout l'organisme. Comme son nom l'indique, elle joue un rôle majeur dans la croissance de l'enfant et de l'adolescent. Cependant elle est également indispensable chez l'adulte, puisqu'elle maintient l'épaisseur de la peau et des muscles et favorise la diminution de la masse graisseuse, contribuant ainsi au bon

fonctionnement de l'organisme et à la lutte contre le vieillissement.

L'hormone de croissance est fabriquée par l'hypophyse, une petite glande de la taille d'un pois chiche, située dans le cerveau (*figure 1*).

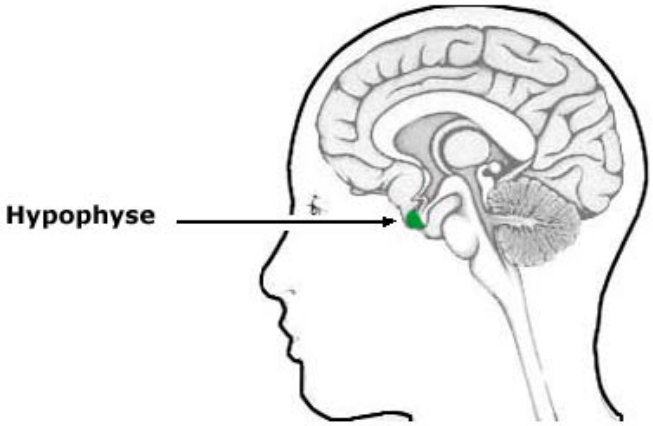


Figure 1
Localisation de l'hypophyse dans le cerveau (en vert), dans la région « sellaire ». (http://associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be/archive-day/20060726)

Le plus souvent, l'acromégalie est liée au « grossissement » de l'hypophyse, dont les cellules se multiplient et produisent trop d'hormone de croissance. En fait, ce grossissement est dû à l'apparition d'une tumeur bénigne, c'est-à-dire d'une masse non cancéreuse, au niveau de l'hypophyse. Cette tumeur est appelée adénome hypophysaire. Comme l'hypophyse produit plusieurs types d'hormones, l'hypersécrétion peut aussi concerner une autre hormone, la prolactine, en plus de l'hormone de croissance. La prolactine agit sur la croissance des glandes mammaires, la sécrétion de lait et la fertilité.

Lorsque l'acromégalie n'est pas due au développement d'un adénome au niveau de l'hypophyse, elle peut être la conséquence d'une « hyperactivité » de l'hypophyse (dans moins de 1 % des cas). Normalement, l'hypophyse reçoit des ordres d'une seconde glande (appelée hypothalamus), qui la commande par le biais d'une hormone appelée GHRH. Dans certains cas exceptionnels, une tumeur située n'importe où dans le corps (le plus fréquemment dans les poumons, le pancréas, les reins ou les ovaires) va se mettre à produire de manière totalement anarchique de la GHRH (parallèlement à l'hypothalamus). Cette GHRH « pirate » va agir sur l'hypophyse et lui ordonner de produire de l'hormone de croissance.

Enfin, dans certains cas, aucune cause n'est retrouvée.

Est-elle contagieuse ?

L'acromégalie n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

L'acromégalie est une maladie caractérisée par de nombreuses manifestations liées à l'excès d'hormone de croissance et parfois à l'adénome hypophysaire lui-même (en cause dans la grande majorité des cas). Les symptômes varient selon qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte.

Acromégalie apparaissant à l'âge adulte

Manifestations liées à l'excès d'hormone de croissance

Chez l'adulte, la maladie se manifeste par une augmentation progressive du volume du visage et des extrémités (mains et pieds). La personne note un élargissement des mains (il devient difficile par exemple de retirer les bagues), un élargissement des pieds avec augmentation de la pointure des chaussures, et un épaississement du crâne (la taille des chapeaux augmente). A terme, le visage prend un aspect typique : il devient lourd, massif avec élargissement de la base du nez. Le front a l'air bas et ridé, avec les arcades sourcilières et les pommettes saillantes (*figure 2)*. Les lèvres sont épaissies, le menton est saillant en avant (prognathe), et les dents s'écartent progressivement. La voix est souvent rauque et grave.

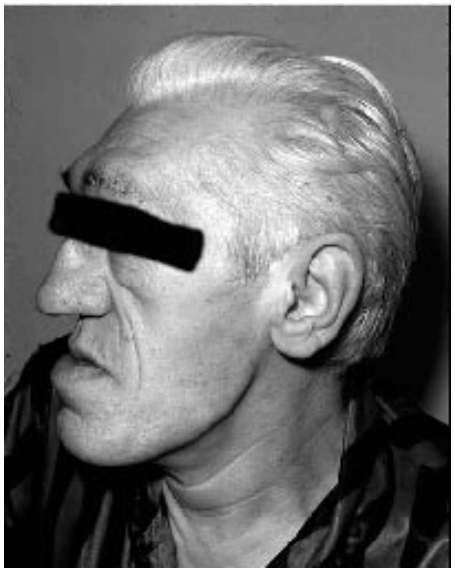


Figure 2
Aspect typique du visage chez un homme atteint d'acromégalie. (http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.19.html)

Ces changements physiques apparaissent très progressivement, sans que cela alerte le malade ou sa famille, et ils ne sont visibles qu'en comparant avec des photos anciennes. Pour cette raison, les personnes atteintes mettent souvent longtemps avant d'aller consulter un médecin.

Parfois, les douleurs du dos (rachialgies) et des articulations (arthralgies) sont au premier plan et ce sont elles qui amènent le malade à consulter. Elles touchent les deux tiers des malades et peuvent être très invalidantes, surtout lorsqu'elles concernent les doigts (difficultés pour écrire, boutonner une chemise...). Des déformations osseuses apparaissent également, et notamment une déviation de la colonne vertébrale (scoliose) ou la saillie du sternum (os qui se trouve au milieu du thorax, entre les côtes). Un gain de poids est fréquent et peut être important. Une fatigue prononcée est présente chez tous les malades.

L'apparition d'un syndrome du « canal carpien » est très fréquente (40 à 50 % des cas). Ce syndrome entraîne des engourdissements et des picotements, puis de véritables douleurs, surtout nocturnes, au niveau de la main. Ces douleurs peuvent réveiller la personne atteinte la nuit. Sans traitement, les muscles de la main perdent petit à petit leur volume et s'affaiblissent.

Les oreilles peuvent également être atteintes, ce qui entraîne une baisse de l'audition. Les ronflements et les pauses respiratoires pendant le sommeil (apnées du sommeil) sont très courants (jusqu'à 60 % des cas). Les malades « oublient » ainsi de respirer pendant quelques secondes. Ces arrêts respiratoires sont gênants car ils s'accompagnent de somnolence

pendant la journée et entraînent à long terme des troubles cardiaques et respiratoires.

De plus, l'hormone de croissance a des effets sur divers organes. Ainsi, la peau s'épaissit et se ride, les personnes transpirent davantage, le système pileux peut se développer et les muscles augmenter de volume. Les organes internes (viscères) augmentent également de volume : c'est le cas pour le foie (hépatomégalie), la thyroïde (ce qui provoque dans certains cas un goitre, c'est-à-dire une tuméfaction au niveau du cou), mais surtout le cœur (cardiomégalie, 70 à 80 % des malades). La cardiomégalie est une complication potentiellement grave, car lorsque le cœur est trop gros, il ne peut plus assurer sa fonction de pompe et le corps risque de ne plus être oxygéné suffisamment, surtout lors d'un effort. Ainsi, les malades sont souvent essoufflés (insuffisance cardiaque) et souffrent d'hypertension artérielle (35 % des cas), ce qui risque à long terme d'endommager le cœur, les vaisseaux, les reins… Dans certains cas, ce sont ces complications qui font découvrir la maladie.

Un diabète (taux de sucre trop élevé dans le sang) peut aussi apparaître, pouvant se manifester par une fatigue, une soif et une faim intenses, une augmentation du volume des urines.

Manifestations liées à la tumeur hypophysaire

Lorsque l'acromégalie est due au développement d'un adénome dans l'hypophyse, d'autres symptômes peuvent survenir. Ils sont liés à la tumeur elle-même qui, en grossissant, exerce une pression sur le cerveau. Des maux de tête (céphalées) résistants aux traitements et une diminution de la vision, voire un rétrécissement du champ de vision sur les côtés, sont fréquents (respectivement 65 et 20 % des cas).

Lorsque l'adénome hypophysaire a un volume important, il peut comprimer les cellules voisines, dans l'hypophyse, qui contrôlent la sécrétion d'autres hormones. Ces hormones seront alors produites en quantité insuffisante, ce qui crée d'autres symptômes. Ainsi, une diminution des hormones produites par la thyroïde (hypothyroïdie), par les glandes surrénales (insuffisance surrénale) ou sexuelles est fréquente.

- L'hypothyroïdie se traduit par un « ralentissement » du fonctionnement du corps : diminution du rythme cardiaque et du transit intestinal (constipation), baisse des capacités intellectuelles, fatigue, frilosité, prise de poids, baisse de la libido (désir sexuel) et signes dépressifs.

- L'insuffisance surrénale entraîne généralement une fatigue, une perte d'appétit, une diminution de la tension artérielle et une pâleur de la peau ainsi qu'une diminution de la pilosité au niveau des aisselles et du pubis.

- La diminution du taux d'hormones sexuelles peut être responsable, chez les femmes atteintes, de troubles des règles (absence des règles ou aménorrhée, allongement du cycle…) avec un écoulement mammaire ou des « montées de lait » (galactorrhée), survenant parfois même chez les hommes. Ces symptômes peuvent également être dus à la sécrétion excessive de prolactine, due parfois à l'adénome hypophysaire. Chez les hommes, il peut y avoir une impuissance et les glandes mammaires peuvent augmenter de volume (gynécomastie).

Par ailleurs, les différents troubles hormonaux sont souvent responsables d'une baisse de la libido chez les hommes comme chez les femmes.

Acromégalie apparaissant chez l'enfant

Chez l'enfant, la maladie se manifeste par une croissance excessive et rapide de l'ensemble du corps (gigantisme), due à l'excès d'hormone de croissance, tant que les cartilages osseux ne sont pas soudés. Ceux-ci se soudent généralement après la puberté, mettant fin à

la croissance en longueur des os. Les enfants atteints sont donc anormalement grands (la taille des garçons peut par exemple atteindre 2 mètres à la fin de l'adolescence).

Le gigantisme peut être associé ou non à d'autres signes d'acromégalie (on parle alors d'acromégalo-gigantisme). Certains enfants ou adolescents atteints présentent notamment des complications cardiovasculaires et des douleurs aux articulations.

Quelques situations particulières d'acromégalie

L'acromégalie fait parfois partie d'un syndrome complexe, c'est-à-dire qu'elle peut être associée à d'autres manifestations. Par exemple, le syndrome de Wermer associe une acromégalie à de multiples tumeurs (« néoplasie endocrinienne multiple de type 1 »), le syndrome de Carney l'associe à des tumeurs cardiaques et à des taches brunes sur la peau. Enfin, le syndrome de McCune-Albright se caractérise par des anomalies osseuses, une puberté précoce et éventuellement une acromégalie.

Comment expliquer les symptômes ?

Les symptômes de l'acromégalie sont le résultat de l'excès d'hormone de croissance dont tous les effets normaux (sur les os, les muscles, la dégradation du sucre, des graisses...) sont exacerbés et non régulés. Les conséquences de cet excès sont :

- l'accélération de la croissance chez l'enfant et l'épaississement des os chez l'adulte (la croissance des os étant terminée chez l'adulte, l'excès d'hormone de croissance entraîne un épaississement des os et non un allongement).

- l'augmentation du volume des muscles et de tous les organes dont le cœur. Cette action s'exerce aussi au niveau de la peau qui s'épaissit, et du larynx, donnant une voix rauque.

- l'augmentation du taux de sucre et de graisses (lipides) dans le sang, ce qui explique le diabète et les effets néfastes des lipides sur les vaisseaux sanguins et le cœur (d'où l'hypertension artérielle, par exemple).

Quelle est son évolution ?

Non traitée, l'acromégalie s'aggrave, sans guérison spontanée, entraînant une diminution de 10 ans d'espérance de vie en moyenne. La sévérité de la maladie est due à l'apparition progressive des diverses complications. Les plus dangereuses sont les complications cardio-vasculaires : hypertension artérielle (trois fois plus fréquente que dans la population générale), troubles du rythme cardiaque et risque d'insuffisancee cardiaque. En effet, le cœur augmenté de volume a du mal à fonctionner et risque dans certains cas de s'arrêter, lors d'un effort par exemple.

Comme on l'a vu, les perturbations hormonales peuvent entraîner un diabète, qui présente des risques supplémentaires (endommagement des reins avec nécessité de dialyses, atteinte des yeux avec risque de cécité). Les nerfs optiques (permettant la transmission des images de l'œil au cerveau), qui se trouvent à proximité de l'hypophyse, peuvent être comprimés par la tumeur, ce qui provoque une baisse de la vision, source de handicap important.

De plus, il existe un risque accru de développer un cancer : l'hormone de croissance stimule plus ou moins directement la croissance des cellules, et les cancers sont donc plus fréquents chez les personnes atteintes d'acromégalie que dans la population générale. Les cancers du côlon ou les « polypes » du côlon (petites excroissances pouvant évoluer en cancer) sont les plus fréquents.

Enfin, l'acromégalie est responsable de douleurs articulaires importantes, notamment au niveau des grosses articulations (genoux, hanches...). Les douleurs de dos et les déformations de la colonne vertébrale (dos courbé) peuvent être très handicapantes et limiter la mobilité.

Cependant, le traitement permet d'obtenir une guérison ou de limiter l'évolution des symptômes chez la grande majorité des malades. Ainsi, les symptômes liés aux dérèglements hormonaux (transpiration excessive, perturbation des règles...) disparaissent, la déformation du visage et des extrémités et l'atteinte des organes cessent d'évoluer et les douleurs articulaires s'atténuent. L'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et le diabète peuvent même disparaître complètement.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de l'acromégalie ?

Le médecin évoque le diagnostic d'acromégalie à partir des manifestations que présente le malade. Le délai entre le début de la maladie et le diagnostic est souvent de plusieurs années en raison de l'apparition très progressive et insidieuse des symptômes.

Chez les enfants ou les adolescents, le diagnostic est suspecté lorsque la croissance est nettement accélérée et que l'enfant est très grand par rapport aux personnes de sa famille.

La confirmation de l'excès d'hormone de croissance (hypersécrétion) se fait par le dosage direct de l'hormone dans le sang (par prise de sang). Cette hormone étant sécrétée de manière irrégulière (par pics discontinus), un dosage isolé n'a aucune valeur. Plusieurs tests sont donc nécessaires.

Cependant, l'examen permettant de confirmer le diagnostic d'acromégalie est le test de freinage par le glucose : normalement, l'augmentation du taux de sucre (glucose) dans le sang induit une baisse de la sécrétion d'hormone de croissance. Ce test consiste à augmenter artificiellement le taux de glucose dans le sang (en buvant une boisson spéciale sucrée), et de mesurer régulièrement (toutes les demi-heures environ) le taux d'hormone de croissance dans le sang. En cas d'acromégalie, l'hormone de croissance n'étant plus « contrôlée », son taux reste constant : on parle d'absence de freinage.

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

D'autres examens sont effectués dans le but de rechercher la cause de l'acromégalie (adénome hypophysaire ou tumeur productrice de GHRH).

Le scanner et surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de mettre en évidence l'adénome hypophysaire.

La mise en évidence d'un adénome de l'hypophyse conduit le médecin à évaluer son retentissement sur l'hypophyse et sur les nerfs optiques. Ceux-ci risquent en effet d'être comprimés par la tumeur, entraînant une réduction du champ de vision. Ainsi, un examen ophtalmologique approfondi est nécessaire.

Pour savoir si les autres hormones contrôlées par l'hypophyse sont touchées par l'adénome, un bilan hormonal complet est effectué. Les taux d'hormones thyroïdiennes, surrénaliennes, sexuelles ainsi que celui de prolactine sont mesurés.

Une échographie du cœur (échocardiographie) est également utile pour évaluer l'état et le fonctionnement du cœur.

Le diabète et ses complications (endommagement des yeux et des reins) sont également surveillés régulièrement.

Enfin, la recherche de polypes du côlon, fréquents dans l'acromégalie, peut nécessiter une coloscopie. Cet examen, pratiqué sous anesthésie, consiste à explorer le gros intestin (côlon) à l'aide d'un endoscope (fibre optique) introduit par l'anus.

Un enregistrement du sommeil, effectué la nuit à l'hôpital, peut être recommandé pour évaluer l'importance des apnées du sommeil et éventuellement mettre en place une aide respiratoire (masque de ventilation) pour la nuit.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

L'acromégalie peut être confondue avec d'autres maladies, mais aussi avec des caractéristiques morphologiques proches de l'acromégalie (grande taille, grandes mains…) qui sont en fait des traits familiaux et non pas des pathologies. Ceci est surtout le cas lorsqu'un enfant grandit beaucoup et très vite, et que ses parents s'en inquiètent.

Par ailleurs, toutes les maladies caractérisées par une déformation des os ou des extrémités et/ou une grande taille, ainsi que les syndromes associés à une acromégalie, peuvent être évoqués. Cependant, les examens sanguins et l'IRM permettent de confirmer le diagnostic.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, aucun dépistage n'est possible dans l'acromégalie.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

L'acromégalie n'est pas une maladie héréditaire. Elle ne se transmet pas aux enfants.

Seuls certains syndromes caractérisés entre autres signes par une acromégalie sont génétiques. C'est seulement dans ces situations exceptionnelles qu'une consultation en génétique est nécessaire pour une évaluation précise du risque chez les autres membres de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour l'acromégalie ? Quelles sont les différentes options thérapeutiques ? Quels sont les bénéfices du traitement ? Quels en sont les risques ?

L'objectif du traitement est double : d'une part, stopper la progression de la tumeur et atténuer les symptômes, et d'autre part normaliser le taux d'hormone de croissance pour

enrayer l'évolution de la maladie.

Il existe trois types de traitements possibles.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est dans la plupart des cas le traitement de choix. Il consiste à retirer l'adénome hypophysaire. Le plus souvent, l'adénome peut être retiré par voie nasale (le chirurgien n'a alors pas besoin d'ouvrir le crâne). Exceptionnellement, certains adénomes de taille importante doivent être retirés en ouvrant la boîte crânienne.

L'opération permet de rétablir une sécrétion normale de l'hormone de croissance chez 80 à 90 % des personnes ayant un adénome suffisamment petit pour être ôté par voie nasale (microadénomes). En revanche, ce résultat n'est obtenu que chez 50 à 60 % des personnes qui présentent un adénome de grande taille (macroadénome, de diamètre supérieur à 10 mm).

Dans tous les cas, il s'agit d'une opération chirurgicale difficile, durant souvent plusieurs heures et non dénuée de risques. Parfois, l'intervention a des conséquences indésirables, comme l'augmentation du volume des urines (quel que soit le volume de liquide absorbé) accompagnée d'une soif intense (on parle de diabète insipide). Cette complication est habituellement transitoire. Par ailleurs, un écoulement de liquide par le nez (rhinorrhée) peut aussi survenir après l'intervention mais il est généralement bénin. Cependant, tous les malades ne peuvent pas être opérés : chez certaines personnes, la tumeur est trop grosse ou elle est située trop près de structures importantes du cerveau qui pourraient être lésées au cours de l'opération.

En l'absence d'amélioration de l'état du malade ou en cas de récidive (lorsque l'adénome « repousse »), un autre traitement, par radiothérapie et/ou médicaments est proposé.

Radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation de rayonnements (rayons X, rayons gamma, électrons...) dont l'énergie va permettre de détruire les cellules de la tumeur. En effet ces rayons traversent les tissus et empêchent les cellules visées de se multiplier. Les séances durent une quinzaine de minutes (dont quelques minutes seulement d'irradiation) et sont totalement indolores. En général, une trentaine de séances réparties sur 6 semaines sont nécessaires.

La radiothérapie est très efficace pour empêcher les résidus de tumeur n'ayant pu être totalement enlevés par chirurgie de croître à nouveau. Cependant les effets de la radiothérapie sont lents et la régulation de l'hypersécrétion hormonale peut prendre jusqu'à 10 ou 15 ans. De plus, elle entraîne un dérèglement hormonal avec des troubles divers (absence de règles, impuissance, pâleur, frilosité, peau et cheveux fins...).

Cette technique n'est donc proposée, sauf cas exceptionnel, qu'en complément du traitement chirurgical et /ou des médicaments. Une forme de radiothérapie récente, encore assez rarement employée, appelée radiochirurgie « *Gamma knife* », permet de diminuer le risque de complications hormonales. Cette technique utilise une multitude de faisceaux de rayons qui se concentrent sur la tumeur pour la détruire. Elle a l'avantage de pouvoir être réalisée en une seule séance mais est réservée aux petites tumeurs.

Traitement par médicaments

Plusieurs médicaments ont montré leur efficacité dans la réduction du taux d'hormone de croissance. Ces médicaments sont utilisés en association avec la chirurgie et/ou la radiothérapie, notamment quand l'ablation de la tumeur a été incomplète.

On peut utiliser les « dopaminergiques », comme la bromocriptine, administrée sous forme

de comprimés, mais également le quinagolide et surtout la cabergoline, qui sont mieux tolérés et plus puissants. Ils sont surtout utilisés en cas de production excessive de prolactine. Ils diminuent légèrement la sécrétion de l'hormone de croissance par la tumeur.

Ces médicaments ont des effets indésirables dont la fréquence et l'importance diffèrent selon les produits et dépendent de la durée d'utilisation. Les troubles digestifs (nausées et vomissements) et neuropsychiatriques (somnolence, troubles de la motricité, état confusionnel, hallucinations, accès brutaux de sommeil) sont les effets les plus fréquents. Des malaises au lever, parfois avec vertiges et perte de connaissance (hypotension orthostatique), peuvent également gêner le malade. Enfin, des migraines fortes peuvent compromettre la poursuite du traitement. De plus, ces médicaments ne sont efficaces que chez une minorité de malades.

D'autres types de médicaments, appelés analogues de la somatostatine (inhibant la sécrétion d'hormone de croissance), sont utilisés, et notamment l'octréotide et le lanréotide. Ces médicaments étaient auparavant administrés plusieurs fois par jour par voie sous-cutanée (injections), mais il existe aujourd'hui des formes permettant le recours à une injection mensuelle unique. Ils permettent de normaliser le taux d'hormone de croissance chez environ deux tiers des personnes traitées ; après 6 mois de traitement, ils entraînent en outre une réduction du volume de l'adénome. Le principal effet indésirable des analogues de la somatostatine est la survenue de troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhées voire émission de selles graisseuses (stéatorrhée). L'apparition de calculs dans la vésicule biliaire (sortes de « cailloux » se formant dans une poche située sous le foie, la vésicule biliaire) est relativement courante. Heureusement, ces calculs sont le plus souvent indolores et n'entraînent pas de complication particulière.

Enfin, un médicament empêchant l'hormone de croissance d'agir est parfois utilisé, en cas d'échec de la chirurgie, de la radiothérapie, ou en raison d'une mauvaise tolérance ou de l'échec du traitement par les analogues de la somatostatine. Il s'agit du pegvisomant, utilisé sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes. Ce médicament est généralement très bien toléré.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Le traitement, même s'il atténue beaucoup les symptômes de la maladie, peut rester sans effet sur certaines des complications qui entravent l'autonomie, telles que la perte de la vision par exemple. Les déformations osseuses causées par la maladie sont également irréversibles. De plus, les effets indésirables peuvent nuire à la qualité de vie du malade. Par exemple, certains médicaments entraînent une baisse de la vigilance, rendant la conduite dangereuse et pouvant s'ajouter à la somnolence due aux apnées du sommeil. Cela étant, certains effets secondaires peuvent s'atténuer petit à petit.

Quoi qu'il en soit, dans la plupart des cas, l'association de la chirurgie et des médicaments permet d'obtenir une stabilisation nette de la maladie, si ce n'est une guérison totale.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Toutes les complications de la maladie doivent être traitées parallèlement au traitement de l'adénome hypophysaire.

Syndrome du canal carpien

Lorsque les symptômes (engourdissements, douleurs, gêne pour les mouvements) sont trop

importants, des infiltrations (injections) de corticoïdes au niveau du poignet, réalisées par un médecin rhumatologue, peuvent soulager le malade. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire lorsque les douleurs persistent ou s'aggravent, après une ou deux infiltrations.

Apnées du sommeil

Quand les apnées du sommeil sont trop fréquentes, une assistance respiratoire peut être envisagée. Il s'agit d'un masque que l'on pose sur le nez, relié à une machine par un tuyau souple, qui insuffle de l'air dans les poumons et normalise ainsi la respiration. Le masque est en général porté toute la nuit.

Troubles de la vision et de l'audition

Ceux-ci cessent de s'aggraver lorsque la tumeur a été enlevée et qu'elle ne comprime plus les nerfs de la vision et de l'audition dans le cerveau. Cependant, lorsque les lésions sont trop importantes, les troubles sont irréversibles.

Chirurgie esthétique

Certaines déformations du visage, et notamment le menton proéminent, peuvent parfois être corrigées par chirurgie esthétique lorsque la guérison a été obtenue.

Diabète

Le diabète diminue généralement après le traitement de la tumeur. En attendant, il est recommandé de suivre un régime assez strict, pauvre en graisses, et de surveiller régulièrement le taux de sucre dans le sang. Des médicaments peuvent éventuellement être utilisés.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique est souvent nécessaire chez les personnes atteintes d'acromégalie, en raison des retentissements psychologiques importants de la maladie (détérioration de l'image et de l'estime de soi, complexes physiques...). Par ailleurs, le fait de vivre avec une maladie chronique, qui s'accompagne de complications potentiellement graves, entraîne souvent un sentiment d'angoisse ou une dépression pouvant être soulagés par une aide psychologique adaptée. Chez les enfants et les adolescents, souvent sujets à des moqueries en raison de leur grande taille, le soutien psychologique et familial peut être d'une grande aide. En effet, le fait d'être particulièrement grand et de se faire remarquer constamment est souvent à l'origine d'une perturbation de la confiance en soi et peut causer un mal-être important.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

L'assiduité dans la prise des médicaments et le suivi du régime prescrit en cas de diabète sont nécessaires pour réduire autant que possible les risques de complications.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de l'acromégalie se fait en consultation d'endocrinologie (endocrinologie pédiatrique pour les enfants). La fréquence des visites dépend de la cause de la maladie et de ses complications. Le recours à différents spécialistes, comme un cardiologue, un diabétologue, un ophtalmologue et un rhumatologue peut ainsi être nécessaire. Le neurochirurgien et le radiothérapeute interviennent au moment de la chirurgie et de la radiothérapie si elle sont

recommandées.

Par ailleurs, en cas d'acromégalie, le risque d'apparition de petites excroissances dans le côlon (polypes ou adénomes colo-rectaux) est accru, et par là-même le risque de cancer du côlon (qui reste néanmoins rare). Il est donc recommandé d'effectuer une coloscopie tous les 3 à 5 ans.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est important de faire part du diagnostic à l'équipe soignante et de signaler les traitements en cours pour éviter certaines associations de médicaments incompatibles. Il est également utile de signaler le type et la date de l'intervention chirurgicale ou des séances de radiothérapie si elles ont eu lieu.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'existe pas de prévention possible de l'acromégalie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Chez l'adulte, les modifications corporelles, la fatigue chronique, les troubles sexuels et la tendance au ronflement peuvent être à l'origine de conflits familiaux et d'altération de l'estime de soi, surtout avant que le diagnostic ne soit posé.

L'acromégalie a également un impact non négligeable sur la vie professionnelle. Les nombreuses consultations à l'hôpital, les examens divers et les éventuelles complications sont sources d'absentéisme et de fatigue, et sont souvent à l'origine d'une cessation de l'activité professionnelle. Le diabète, les complications cardio-vasculaires ou la baisse de la vision, lorsqu'ils apparaissent, sont des troubles particulièrement handicapants.

La fatigue contribue à la réduction des activités et des sorties, avec le risque d'un isolement progressif, surtout si les modifications physiques sont source de complexes importants.

Pour les enfants et les adolescents atteints, la taille « hors norme » est souvent à l'origine d'une altération de la qualité de vie et de l'image de soi, surtout pour les jeunes filles très grandes. Trouver des vêtements, des chaussures, des meubles adaptés peut s'avérer difficile dans la vie de tous les jours. Comme chez les adultes, l'absentéisme et la fatigue peuvent entraîner des difficultés scolaires chez l'enfant ou l'adolescent. L'activité sportive est vite limitée du fait des symptômes de l'acromégalie qui rendent rapidement tout effort difficile (fatigabilité, essoufflement, douleurs articulaires...). Dans certains cas, le parcours scolaire peut être aménagé grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie. Les absences fréquentes, la fatigue ou la grande taille pouvant nuire à l'intégration et au bien-être de l'enfant à l'école, il est primordial de bien informer les professeurs et les autres élèves sur la maladie.

Acromégalie et grossesse

Chez les femmes, les troubles hormonaux associés à l'acromégalie peuvent être à l'origine d'une absence d'ovulation. De plus, les troubles sexuels comme l'impuissance ou l'absence de désir ne sont pas rares, ce qui peut rendre la conception d'un enfant encore plus difficile.

La mise en route du traitement médicamenteux peut toutefois normaliser le cycle, rétablir la possibilité d'une grossesse et parfois atténuer les troubles sexuels. Cependant, certains médicaments sont nocifs pour le fœtus et ne doivent pas être pris pendant la grossesse. Il est donc recommandé de discuter avec son médecin de tout projet parental, et de l'informer de toute grossesse, afin de bénéficier d'un suivi particulier et d'un traitement adapté.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur l'acromégalie se concentre sur quatre points essentiels :

- Recherche de médicaments de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérés.

- Appréciation de l'évolution à long terme des acromégalies traitées et guéries par rapport aux acromégalies dont les taux d'hormone de croissance ne sont que partiellement réduits.

- Etude du rôle de l'hormone de croissance en excès dans l'apparition des tumeurs, surtout au niveau du côlon, et dans l'apparition et l'évolution des troubles cardiaques et de l'hypertension artérielle.

- Recherche des causes et des mécanismes de la maladie.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, l'acromégalie peut être reconnue comme une « affection grave caractérisée de forme évolutive ou invalidante, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois, mais ne figurant pas sur la liste des 30 affections définies par le code de la sécurité sociale ». A ce titre, les malades atteints d'acromégalie peuvent être exonérés du ticket modérateur, c'est-à-dire que les frais médicaux inhérents à leur maladie (médicaments, examens de laboratoire, radiographies ou scanner...) peuvent être remboursés à 100 %. Le dossier doit être établi par le médecin traitant avec l'appui des médecins spécialistes.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Philippe Chanson

Consultation du centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance
CHU de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Professeur Thierry Brue

Centre de référence des déficits hypo-physaires
Hôpital de la Timone, Marseille

Association Française contre l'acromégalie
- Assomégalie -

L'agénésie isolée du corps calleux

Agénésie calleuse
Dysgénésie du corps calleux

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'agénésie isolée du corps calleux. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'agénésie isolée du corps calleux ?

L'agénésie isolée du corps calleux est une malformation du cerveau qui correspond à l'absence du corps calleux. Le corps calleux est une sorte de pont reliant entre elles les moitiés (hémisphères) gauche et droite du cerveau et permettant le passage de l'information d'un côté à l'autre. Le terme « isolée » signifie que cette malformation n'est associée à aucune autre anomalie.

L'agénésie isolée du corps calleux peut ne se manifester par aucun symptôme, mais elle peut également provoquer un déficit intellectuel (se traduisant le plus souvent par des difficultés scolaires), des crises d'épilepsie ou encore des troubles du comportement.

Cette malformation est aussi appelée dysgénésie du corps calleux ou agénésie calleuse, le terme agénésie ou dysgénésie signifiant « absence de développement » ou « développement imparfait ».

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ? Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'agénésie isolée du corps calleux est une des malformations cérébrales les plus fréquentes. Sa prévalence exacte (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment donné) n'est pas connue, étant donné que certaines personnes ne présentent aucun symptôme. Elle serait présente chez 1 personne sur 300 à 1 personne sur 4000 selon les études. Cependant, l'agénésie du corps calleux peut également survenir en association avec d'autres malformations (50 % de l'ensemble des agénésies calleuses). Toutes formes confondues (isolées ou associées à d'autres anomalies), l'agénésie du corps calleux touche 1 personne sur 150 à 1 personne sur 2 000 et n'est donc pas considérée comme rare.

Quelles en sont les manifestations ?

L'agénésie isolée du corps calleux peut n'entraîner aucune manifestation (formes dites « asymptomatiques ») et être découverte par hasard lors du bilan d'une autre maladie, ou d'un traumatisme.

Lorsqu'elle se manifeste, les symptômes varient beaucoup d'une personne à l'autre. Les nourrissons atteints d'une agénésie du corps calleux peuvent être « mous », c'est-à-dire sans tonus musculaire (hypotoniques). Il s'agit souvent du premier symptôme. Des retards d'acquisition de la station assise, debout, et de la marche peuvent découler de cette hypotonie. Toutefois dans la majorité des cas, un nourrisson porteur d'une agénésie isolée du corps calleux n'a aucun signe (certains ont parfois une grosse tête, d'autres des yeux un peu trop écartés, signes sans conséquence) et il faut attendre le début de la scolarité pour voir apparaître des difficultés d'apprentissage : c'est donc souvent au moment où l'enfant entre à l'école qu'on découvre l'anomalie. Dans 20 à 25 % des cas, les enfants présentent un déficit intellectuel modéré à sévère. Dans 75 % des cas, leur quotient intellectuel est normal ou très légèrement inférieur à la moyenne. Cependant, même en cas d'intelligence « normale », certains de ces enfants auront plus de difficultés d'apprentissage que la moyenne, seront plus lents, notamment pour l'acquisition du langage.

Certains enfants souffrent également de crises d'épilepsie. L'épilepsie est due à un mauvais fonctionnement intermittent du cerveau : elle se manifeste surtout par des « crises », qui vont se répéter plus ou moins fréquemment. D'ailleurs, le terme « épilepsie » vient du grec qui signifie « prendre par surprise, attaquer ». Selon leur intensité, les crises d'épilepsie peuvent entraîner une perte de connaissance durant quelques minutes, accompagnée de mouvements saccadés des jambes et des bras (convulsions). Cependant, on ne connaît pas la proportion exacte de personnes ayant une agénésie isolée du corps calleux qui souffrent d'épilepsie, mais elle est vraisemblablement peu importante. L'épilepsie concerne surtout les enfants ayant une agénésie du corps calleux associée à d'autres anomalies.

Par ailleurs, en cas de fièvre, les enfants ayant une agénésie du corps calleux sont plus susceptibles que les autres d'avoir des convulsions dites « fébriles », qui peuvent se traduire par des tremblements et une perte de conscience. Ces crises fébriles sont toutefois banales puisque 2 à 7 % de tous les enfants ayant entre 1 et 6 ans peuvent en avoir. Le fait de savoir qu'elles sont plus fréquentes chez les enfants n'ayant pas de corps calleux incite simplement à être vigilant en cas de fièvre.

Enfin, certains enfants présentent des troubles du comportement plus ou moins importants. Le plus souvent, ils peuvent avoir un déficit de l'attention ou une hyperactivité, c'est-à-dire qu'ils passent sans cesse d'une activité à l'autre, sont agités, ne peuvent pas se concentrer, perturbent l'entourage… D'autres ont plutôt un comportement de type autistique, c'est-à-dire qu'ils se replient sur eux-mêmes et ont des difficultés à communiquer normalement.

A quoi est-elle due ?

L'agénésie calleuse correspond à l'absence de formation du corps calleux au cours du développement du fœtus.

Normalement, le corps calleux commence à se former au cours du 3ème mois de grossesse et n'est complètement constitué qu'à la fin du 5ème mois.

Le degré d'agénésie du corps calleux dépend du moment où le développement du corps calleux s'arrête. On ne sait pas précisément ce qui altère ce développement, mais dans

certains cas, une inflammation, une infection contractée par la mère pendant la grossesse (comme par exemple la rubéole), une anomalie des chromosomes, une maladie du métabolisme ou une intoxication (par de l'alcool ou de la drogue, comme la cocaïne) peuvent être en cause.

Rappelons toutefois que l'agénésie du corps calleux peut être associée à d'autres malformations, cérébrales ou autres. Dans ces cas-là, les causes peuvent être multiples : ainsi, des dizaines de maladies génétiques différentes peuvent être à l'origine de cette malformation.

Comment expliquer les symptômes ?

Le corps calleux est constitué d'un faisceau (ou câble) de millions de fibres nerveuses qui connectent les deux hémisphères cérébraux (les deux moitiés du cerveau, *figure 1*). Le corps calleux, avec d'autres « ponts » (appelés commissures), en assurant la liaison entre les deux côtés du cerveau, leur permettent de travailler et de communiquer entre eux de manière synchronisée. Le corps calleux intervient dans le transfert de la plus grande partie des informations (mémoire et apprentissage notamment) entre les deux hémisphères cérébraux. Les symptômes dépendent donc de la sévérité de l'agénésie, mais également de la capacité du cerveau à « compenser » l'anomalie du corps calleux en faisant circuler l'information et en l'intégrant différemment. C'est ce qui explique probablement que certaines personnes n'aient aucun symptôme.

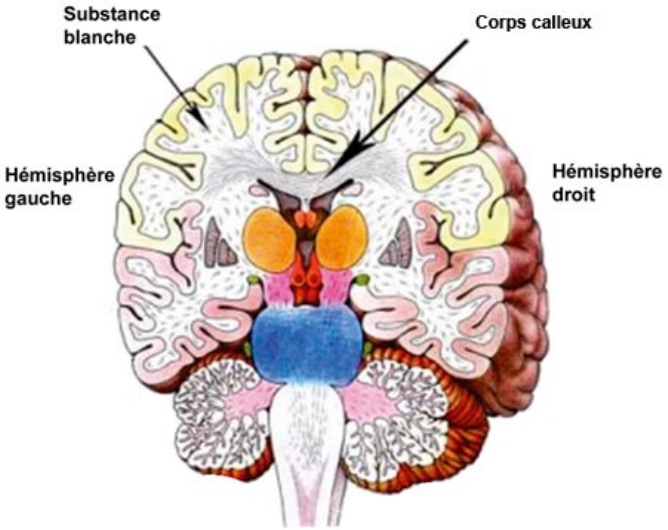


Figure 1
Le corps calleux assure la connexion entre les hémisphères cérébraux.
(http://maelya-ensemble-pour-marcher.hautetfort.com/)

Quelle est son évolution ?

L'évolution de l'agénésie isolée du corps calleux est très variable selon les personnes et selon le caractère total ou partiel de l'agénésie. Certaines personnes n'ont aucun symptôme et l'agénésie est alors souvent découverte à l'âge adulte par hasard. La majorité des enfants a un développement global tout à fait normal mais présente des difficultés scolaires modérées. Certains enfants, au contraire, présenteront un déficit intellectuel important ou un retard du langage ou de l'apprentissage. C'est dire s'il est impossible de prévoir la sévérité des éventuels symptômes que présentera une personne atteinte d'agénésie du corps calleux.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic d'agénésie isolée du corps calleux ?

Dans les mois suivant la naissance, l'agénésie calleuse peut être mise en évidence par une échographie transfontanellaire (ETF), c'est-à-dire une échographie réalisée en posant l'appareil sur la fontanelle du bébé (sur le haut du crâne encore « mou »). Cet examen n'est pas douloureux. Un scanner ou une IRM (imagerie par résonance magnétique) peuvent également permettre de visualiser le cerveau avec précision et de faire le diagnostic chez les enfants et les adultes en cas de symptômes (retard scolaire, retard de l'acquisition de la marche, épilepsie...).

Aujourd'hui, il est fréquent que la malformation soit détectée avant la naissance (diagnostic anténatal), au cours des échographies des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. En cas de doute, une IRM permet d'étudier le cerveau du foetus plus en détail et d'apporter la certitude diagnostique (IRM fœtale).

Enfin, chez certaines personnes présentant une agénésie calleuse sans symptômes, le diagnostic peut être fait fortuitement lors d'un examen destiné à étudier une autre pathologie.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Lorsqu'une agénésie du corps calleux a été diagnostiquée, les médecins cherchent systématiquement si d'autres malformations sont associées. Une IRM permet de rechercher d'éventuelles malformations cérébrales et des analyses faites par prise de sang permettent de rechercher une anomalie génétique. En fonction des symptômes associés, d'autres examens peuvent être effectués (ophtalmologiques, psychiatriques...).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

L'agénésie du corps calleux est en principe facile à détecter à l'échographie. Elle peut cependant être associée à d'autres malformations cérébrales (notamment l'absence de « plis » à la surface du cerveau (lissencéphalie), l'absence de division des hémisphères cérébraux (holoprosencéphalie), la présence de kystes...). L'IRM permet de distinguer ces différentes anomalies entre elles.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Il n'y a pas de dépistage systématique de l'agénésie du corps calleux à la naissance. L'anomalie peut toutefois être recherchée chez les parents ou les frères et sœurs d'un enfant ou fœtus atteint afin de déterminer s'il s'agit ou non d'une forme familiale (héréditaire) d'agénésie du corps calleux.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La grande majorité des cas d'agénésie du corps calleux sont sporadiques, c'est-à-dire qu'il n'y qu'un seul cas dans une famille) et que la maladie ne se transmettra pas à la génération suivante.

Cependant, il existe des familles au sein desquelles plusieurs cas d'agénésie isolée du corps calleux sont retrouvés. Il peut donc être utile, selon le type d'agénésie du corps calleux, et en fonction des anomalies associées, de consulter un généticien pour une évaluation précise du risque de transmission.

Peut-on faire un diagnostic prénatal de l'agénésie du corps calleux ?

Oui, le diagnostic prénatal d'agénésie du corps calleux est possible. Il repose sur l'échographie prénatale réalisée à la 20ème semaine de grossesse, habituellement complétée par une IRM fœtale vers la 30ème semaine. La découverte d'une agénésie du corps calleux avant la naissance conduit à un bilan précis destiné à déceler d'éventuelles malformations. Il est également recommandé de rechercher la présence d'une anomalie génétique ou chromosomique (trisomie 13 et 18 en particulier), ce qui se fait par amniocentèse. L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique). Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale à l'aide d'une seringue.

Si les résultats de l'échographie et/ou de l'IRM montrent la présence de malformations cérébrales jugées graves ou d'une anomalie sévère d'un autre organe, ou bien si l'étude des chromosomes montre une anomalie, une interruption médicale de la grossesse (IMG) peut être envisagée si les parents en font la demande. En revanche, en cas d'agénésie isolée, la décision est très difficile à prendre car il est impossible de déterminer comment sera l'enfant, qui peut très bien ne présenter aucun symptôme ou n'avoir que des difficultés d'apprentissage modérées. Ainsi, c'est après concertation au sein d'une équipe pluridisciplinaire de médecine fœtale et discussion avec les parents que la décision sur le devenir de la grossesse sera prise.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement qui permette la guérison de l'agénésie du corps calleux.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Divers traitements peuvent être envisagés en fonction des symptômes de la personne atteinte.

En cas d'épilepsie, des médicaments destinés à contrôler les convulsions (antiépileptiques) sont prescrits. Il en existe de nombreux types. Seul le médecin neurologue est habilité à définir le médicament qui convient le mieux et à en fixer la dose. Un médicament antiépi-

leptique ne doit jamais être arrêté ni remplacé par un autre sans avis du médecin. Comme tous les médicaments, les antiépileptiques peuvent provoquer des effets secondaires, surtout lorsqu'on en utilise deux à la fois (risque de surdosage ou, au contraire, de diminution de l'efficacité). Ils peuvent entraîner une somnolence, un ralentissement de l'activité intellectuelle ou, au contraire, une agitation. Pour éviter ces effets, le médecin ne prescrit si possible qu'un seul médicament, à dose adaptée, et contrôle régulièrement son efficacité (disparition des crises, comportement satisfaisant, apprentissages normaux...).

En ce qui concerne le retard de développement, les difficultés d'apprentissage ou les problèmes de comportement, une prise en charge adaptée peut permettre de stimuler l'enfant et de minimiser les troubles. Orthophonie et rééducation psychomotrice, mises en place par des professionnels avec l'aide des parents, sont essentielles pour aider l'enfant à se développer harmonieusement et compenser les difficultés scolaires. La communication et l'interaction avec l'entourage peuvent être aussi améliorées par ces séances.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique peut être souhaitable aussi bien pour l'enfant atteint que pour ses parents et ses frères et sœurs. L'incertitude qui pèse sur l'évolution de la maladie, en particulier lorsque le diagnostic est fait avant la naissance, génère anxiété et inquiétude. Les parents peuvent malgré eux « guetter » les signes de retard psychomoteur et craindre la survenue de crises d'épilepsie imprévisibles ou d'une aggravation des symptômes. Cette incertitude bouleverse parfois la vie de famille, de couple, et les projets. L'aide d'un psychologue peut être nécessaire pour favoriser la communication et aider à accepter les moments de découragement et de fatigue liés à l'inquiétude et au manque de répit dans les cas sévères. Par ailleurs, la maladie d'un enfant peut être perturbante pour ses frères et sœurs : un psychologue pourra aider les parents et les enfants à trouver leur place et à redéfinir leur rôle au sein de la famille. Le soutien psychologique est également souhaitable chez un enfant épileptique qui ne comprend pas forcément le pourquoi de son état ni son statut de « malade ». C'est également un élément clé de la prise en charge dans le cadre de difficultés scolaires ou de troubles du comportement, afin que l'enfant ne vive pas comme un échec son éventuel retard scolaire.

En cas de découverte d'une agénésie du corps calleux pendant une grossesse, à l'échographie, un soutien psychologique est primordial. Il permet d'aider et de soutenir les parents, et de les accompagner dans leur décision, quelle qu'elle soit.

Comment se faire suivre ?

Le suivi des personnes atteintes d'une agénésie du corps calleux est assuré dans les consultations hospitalières de neuropédiatrie et de neurologie. Des coordonnées sont disponibles sur le site d'**Orphanet** (www.orphanet.fr).

La fréquence des consultations dépend des manifestations de la maladie et sera établie par le neurologue.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il faut signaler au personnel soignant tout traitement en cours et sa dose. Cette précaution permet d'éviter toute association médicamenteuse incompatible ou surdosage éventuel (surtout en cas de prise d'antiépileptiques).

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, l'agénésie du corps calleux ne peut pas être prévenue.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Dans bon nombre de cas, l'agénésie du corps calleux n'a aucun retentissement particulier puisqu'elle n'entraîne aucun symptôme. Dans les cas symptomatiques, l'impact de la maladie sur la vie de la personne atteinte et de son entourage dépend bien évidemment de la sévérité des manifestations.

Les difficultés d'apprentissage, les troubles du comportement et parfois l'épilepsie peuvent perturber l'intégration scolaire, familiale, puis professionnelle, même chez des personnes dont l'intelligence n'est pas altérée. De nombreux enfants peuvent suivre une scolarité normale ou presque, souvent avec un léger retard dû aux acquisitions tardives ou à la lenteur d'apprentissage. La mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) ou d'un projet personnel de scolarisation (PPS) peut être organisée. Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant (notamment en cas d'absences répétées) et d'informer les enseignants sur la maladie.

Dans les cas de déficit intellectuel sévère, la maladie bouleverse la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille... L'attention permanente que requièrent ces enfants et le manque de structures d'accueil adaptées ont souvent des répercussions sur la vie professionnelle des parents (absentéisme, congé de présence parentale, travail à temps partiel...). Dans ces cas-là, la maladie a donc également un impact direct sur le niveau de vie des foyers (consultations médicales, rééducation, garde des enfants...). Une prise en charge par des établissements ou des classes spécialisées est nécessaire. Un service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD) peut également être envisagé.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Le principal axe de la recherche est orienté vers l'observation de l'évolution après la naissance des agénésies du corps calleux diagnostiquées en période prénatale. Cette observation permet d'identifier les facteurs qui font que dans certains cas, l'évolution est tout à fait normale alors que dans d'autres, elle est défavorable. L'identification de ces facteurs permettra dans l'avenir une meilleure approche des décisions d'interruption ou de poursuite de la grossesse.

Par ailleurs, mieux connaître les enfants et leurs symptômes permet d'améliorer la prise en charge et de définir des groupes d'enfants présentant des symptômes similaires : à partir de ces groupes, les généticiens peuvent « travailler » pour essayer de mettre en évidence des gènes impliqués dans cette malformation et ses manifestations si variables.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'y a pas, en France, d'association de malades consacrée à l'agénésie isolée du corps calleux. Cependant, il existe un service permettant d'entrer en contact avec d'autres malades francophones atteints de la même pathologie. Il est possible de s'y inscrire sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr) dans la rubrique « Service aux malades », ou par téléphone en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes atteinte d'agénésies du corps calleux entraînant des manifestations neurologiques graves (comme une épilepsie sévére) peuvent bénéficier de l'exonération du ticket modérateur, qui correspond au remboursement à 100 % de tous les frais médicaux, hospitalisations, médicaments, prélèvements divers et examens radiologiques, en rapport avec la maladie. En cas de déficits intellectuels ou moteurs, le statut de handicapé peut être reconnu. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé en en faisant la demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont également la possibilité d'obtenir une allocation en déposant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Marie-Laure MOUTARD

Service associé au centre de référence des maladies neurogénétiques - Neuropédiatrie CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Alliance Maladies Rares

L'amyotrophie spinale proximale

Amyotrophie spinale infantile
Amyotrophie spinale de l'adulte

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'amyotrophie spinale proximale. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Que sont les amyotrophies spinales proximales ?

Les amyotrophies spinales proximales (ou amyotrophies spinales antérieures, ASA) sont un groupe de maladies héréditaires qui se caractérisent par une faiblesse musculaire liée à une paralysie plus ou moins importante, et par une fonte ou « atrophie » des muscles de la racine des membres, c'est-à-dire des hanches, des épaules (muscles dits « proximaux »), ainsi que des muscles du tronc.

Ces affections sont dues à la dégénérescence des cellules nerveuses qui stimulent et commandent ces muscles (les motoneurones). Elles n'affectent en aucun cas les fonctions intellectuelles.

Parmi les amyotrophies spinales proximales, on distingue quatre types (deux types infantiles, un type juvénile et un type de l'adulte) :

- le **type I**, appelé maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère, apparaissant avant l'âge de 6 mois et caractérisé par l'absence d'acquisition de la station assise. Il existe des sous-types d'ASA de type I de sévérité variable ;

- le **type II**, ou amyotrophie spinale infantile intermédiaire, survenant à l'âge de 6 à 18 mois et caractérisé par l'absence d'acquisition de la marche ;

- le **type III**, aussi appelé amyotrophie spinale juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander, survenant après l'âge d'acquisition de la marche (après 18 mois - 2 ans) ;

- le **type IV** ou amyotrophie spinale adulte, se manifestant à l'âge adulte.

Il s'agit de diverses formes de la même maladie, présentant des différences considérables du point de vue de l'âge d'apparition, de la gravité des symptômes et du pronostic. Les trois premiers types sont regroupés sous le terme amyotrophies spinales infantiles (ASI), alors que le terme amyotrophie spinale antérieure (ASA) fait référence à l'ensemble des quatre types. Le terme anglo-saxon SMA (pour « *spinal muscular atrophy* ») est également utilisé.

Combien de personnes sont atteintes de ces maladies ? Sont-elles présentes partout ?

On estime le nombre de personnes atteintes d'amyotrophie spinale infantile (ASI de type I, II ou III) à une sur 6 000 à 10 000 naissances. L'amyotrophie spinale débutant à l'âge adulte est plus rare, elle concerne 1 personne sur 300 000 environ. Il y a en France environ 120 nouveaux cas d'amyotrophie spinale par an, et au total environ 2 500 malades, tous types confondus.

Qui peut en être atteint ?

L'amyotrophie spinale peut se déclarer à tous les âges, même si elle apparaît plus souvent dans l'enfance qu'à l'âge adulte. Elle touche aussi bien les filles que les garçons.

A quoi est-elle due ? Comment expliquer les symptômes ?

L'amyotrophie spinale est une maladie génétique, c'est-à-dire qu'elle est due à l'altération (mutation) ou à l'absence (délétion) d'un gène. Il s'agit du gène nommé *SMN1*. En fait, ce gène défectueux ou absent n'est pas capable de donner les bonnes informations pour produire une protéine appelée SMN (protéine de « survie du motoneurone »). La protéine SMN est par conséquent déficiente, et le bon fonctionnement des motoneurones, ou neurones moteurs, est alors impossible. Les motoneurones sont des cellules nerveuses transmettant les ordres de mouvement entre la moelle épinière et les muscles qui vont effectuer le mouvement commandé. Sans la protéine SMN, les motoneurones permettant de « donner des ordres » aux muscles sont lésés et meurent. Les muscles en question deviennent inactifs, s'affaiblissent et s'atrophient.

Il semblerait que certaines formes d'ASA soient moins sévères et se déclarent plus tard que d'autres lorsqu'une petite quantité de protéine SMN fonctionnelle est produite par l'intermédiaire d'un second gène, le gène *SMN2*. Celui-ci est en quelque sorte une « copie de secours » de *SMN1*, et il peut « compenser » l'absence ou l'altération du gène *SMN1*. En fonction de cette compensation plus ou moins efficace, la maladie sera plus ou moins sévère.

Est-elle contagieuse ?

Non, l'amyotrophie spinale n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ? Quelles sont les évolutions possibles ?

Les quatre types d'amyotrophie spinale proximale se caractérisent par une faiblesse musculaire de sévérité très variable, touchant principalement les membres inférieurs, comme expliqué ci-dessous. Dans certains cas, on peut également observer une perte de réflexes et un tremblement des mains et des doigts.

Etant donné que, chez l'enfant, le développement du squelette repose en partie sur un fonctionnement normal des muscles, une déviation et une torsion de la colonne vertébrale (scoliose) ainsi que des rétractions musculaires et des contractions articulaires finissent par survenir. En revanche, les muscles des organes (contrôle de la vessie par exemple) ne sont pas touchés, mais une constipation importante est souvent présente. De même, un reflux gastro-oesophagien est fréquemment observé. Il s'agit du retour dans l'œsophage

du contenu acide de l'estomac, qui entraîne, après les repas, des brûlures avec parfois des régurgitations acides et qui peut nécessiter un traitement.

Par ailleurs, aucune forme d'ASA n'altère l'intelligence ou la sensibilité (à la chaleur, à la douleur, au toucher, etc.). Certaines observations tendent à montrer que les personnes atteintes d'ASA sont exceptionnellement sociables et communicatives.

L'évolution des amyotrophies spinales proximales est variable : généralement, plus le début est précoce (dès la naissance ou au cours des premiers mois de la vie, gênant le développement de l'enfant), plus le pronostic est sévère.

Il est toutefois nécessaire de rappeler que chaque cas est particulier et qu'il est impossible de prévoir précisément l'évolution à long terme de la maladie, du moins au début, lors du diagnostic.

- **L'amyotrophie spinale de type I (ou maladie de Werdnig-Hoffmann)**

Ce type représente environ 35 % de la totalité des cas d'amyotrophie spinale. Les premiers symptômes de l'ASI de type I se manifestent avant l'âge de 6 mois, et dans la majorité des cas avant 3 mois. Il arrive parfois que les mères remarquent une diminution des mouvements du fœtus dans les derniers mois de la grossesse.

Les bébés atteints ont une grande faiblesse musculaire (hypotonie) se traduisant par un faible maintien de la tête, des mouvements de jambes peu vigoureux et des gestes lents. Dans certains cas sévères, les bébés sont quasiment immobiles dès la naissance, à l'exception de petits mouvements des mains, des pieds et des yeux. Les pleurs sont également faibles.

En fait, l'atteinte musculaire commence par la racine des membres (hanches et épaules) pour s'étendre jusqu'aux extrémités (pieds et mains). Les muscles se rétractent et fixent les articulations, ce qui entraîne une attitude demi-fléchie des genoux et des coudes ou une rotation anormale des pieds (tournés vers l'intérieur). Couché, le bébé a donc une position particulière.

Plus tard, téter ou avaler peut parfois être difficile pour ces bébés : la succion est faible et l'effort de mastication entraîne une fatigue importante, rendant l'alimentation normale difficile, voire impossible.

L'atteinte des muscles du système respiratoire entraîne une toux faible et inefficace, et réduit la capacité à se défendre contre les infections respiratoires.

Ces difficultés respiratoires sont généralement à l'origine d'un mauvais pronostic vital : au moment du diagnostic, les médecins informent les parents que l'espérance de vie de leur enfant sera probablement très courte. Si c'est malheureusement le cas pour la majorité d'entre eux, en raison d'une aggravation de la maladie dans la première année de vie, il y a aussi des enfants dont l'état reste stable, voire s'améliore, si la prise en charge respiratoire est adéquate. Ainsi, il y a des enfants plus âgés et même des adultes atteints de cette forme d'ASA : on ne peut donc pas prédire avec certitude, au début de la maladie, quelle sera son évolution.

- **L'amyotrophie spinale de type II**

Ce type représente 45 % des ASI, c'est le plus courant. Les symptômes de l'ASI de type II, ou amyotrophie spinale infantile intermédiaire, surviennent entre les âges de 6 et 18 mois, et dans la majorité des cas vers 15 mois. Le degré d'atteinte est très variable selon les enfants.

De manière générale, les enfants perdent les fonctions acquises (station assise et rarement

marche), mais ils restent capables de tenir leur tête et de se servir de leurs mains.

Ils présentent une faiblesse musculaire touchant surtout les muscles des jambes et du tronc. Ces muscles s'amincissent progressivement. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de difficultés pour avaler ni téter. Quant à la respiration, elle peut être plus ou moins altérée.

Les enfants peuvent généralement tenir assis (du moins au début et souvent à l'aide d'un appui) mais se mettre à quatre pattes ou se relever devient impossible pour la plupart d'entre eux. Ils peuvent parfois se tenir debout avec un appui, mais n'acquièrent généralement pas la capacité de marcher seul.

Au fur et à mesure que ces enfants grandissent et prennent du poids, leurs capacités motrices diminuent, une scoliose apparaît, nécessitant le port d'un corset afin de limiter l'évolution de cette scoliose.

En raison de la fragilité de leurs os, ces enfants peuvent présenter des fractures lors de traumatismes bénins.

La maladie évolue lentement, régulièrement ou au contraire par paliers. L'espérance de vie de ces enfants peut être normale si les troubles respiratoires sont bien pris en charge et bien contrôlés. En effet, ces enfants sont particulièrement sensibles aux maladies respiratoires (comme la bronchite et la pneumonie), et un suivi respiratoire régulier doit être mis en place tout au long de la vie afin de préserver le pronostic vital.

- **L'amyotrophie spinale de type III (maladie de Kugelberg-Welander ou de Wohlfahrt-Kugelberg-Welander)**

L'ASI de type III (environ 8 % des cas d'amyotrophie spinale) est dite juvénile parce que les premiers signes sont observés après l'acquisition de la marche (à partir de l'âge de 2 ans), et parfois même au moment de l'adolescence.

Les enfants ou les adolescents atteints ressentent un affaiblissement musculaire plus ou moins symétrique d'abord dans les muscles des hanches et des jambes, puis dans ceux des épaules et des bras. Les jambes sont toujours plus sévèrement atteintes que les bras. Le réflexe rotulien (mouvement réflexe du genou lorsqu'on le tape avec un petit marteau spécial) est absent. Il est fréquent que les malades se plaignent d'un léger tremblement des doigts.

Les personnes malades éprouvent des difficultés plus ou moins gênantes à marcher, courir, monter les escaliers, se lever lorsqu'ils sont assis par terre… En général, même si leur démarche est un peu modifiée, les personnes atteintes d'ASI de type III continuent à marcher pendant de nombreuses années. Certains patients seront néanmoins contraints de se déplacer en fauteuil roulant vers l'âge de 40 ans, parfois avant. Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'atteinte respiratoire et l'espérance de vie n'est souvent pas affectée. Cependant, il est important que l'enfant soit bien pris en charge car la maladie entraîne des déformations de la colonne vertébrale pouvant gêner la respiration. Le suivi respiratoire doit être régulier tout au long de la vie.

- **L'amyotrophie spinale de type IV**

L'ASA de type IV se déclare à l'âge adulte, en général après 30 ans.

Les muscles des cuisses et des bras s'affaiblissent peu à peu. Les symptômes sont proches de ceux de l'ASI de type III (marche et course dandinante, maladresse), mais sont atténués. La maladie progresse très lentement, et la plupart des patients restent capables de marcher toute leur vie. Des tremblements des mains et de la langue (fasciculations) peuvent survenir.

Dans certains cas rares, il peut y avoir une atteinte respiratoire, bien maîtrisée médicalement.

Cette forme d'ASA ne modifie pas l'espérance de vie.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie?

Si le médecin soupçonne une ASA lors d'un examen clinique classique (en fonction des symptômes et des éventuels antécédents familiaux), il peut confirmer le diagnostic grâce à un test génétique effectué à partir d'une simple prise de sang ou de salive. Le test va permettre de mettre en évidence l'anomalie ou l'absence du gène *SMN1* à l'origine de la maladie, et ce dans la quasi totalité des cas (98,6 %). Les résultats sont en général disponibles au bout d'un mois. Si le test génétique permet d'identifier avec certitude la maladie, il ne peut cependant pas prédire le degré de gravité de l'affection : le type d'ASA sera déterminé selon l'âge de la personne au début de la maladie, mais surtout selon l'importance de sa faiblesse musculaire et selon les facultés qu'elle aura acquises ou non (relever la tête, tenir assise, marcher).

Quels sont les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Puisque le test génétique permet d'établir le diagnostic de l'ASA, les autres examens ne sont pratiquement jamais nécessaires. Cela étant, une électromyographie (EMG) peut permettre d'évaluer l'activité des muscles, grâce à de petites aiguilles mesurant le courant électrique qui accompagne normalement l'activité musculaire.

Par ailleurs, une biopsie musculaire peut être effectuée dans les cas où le résultat du test génétique est négatif et que les médecins soupçonnent malgré tout la présence d'une ASA. La biopsie est le prélèvement sous anesthésie d'un petit fragment de muscle qui est ensuite analysé pour mettre en évidence la dégradation des muscles, conséquence directe de la dégénérescence des nerfs moteurs qui les commandent (dénervation).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Tout d'abord, en raison du chevauchement des âges théoriques d'apparition de chaque type d'ASA, il n'est pas toujours évident de faire la distinction entre un type I et un type II, ou un type II et un type III. C'est surtout l'évaluation des capacités acquises par l'enfant (tenue de tête, position assise, marche) qui permet de faire la différence.

De manière générale, l'ASI peut être confondue avec les autres maladies neuromusculaires des nourrissons et des enfants qui présentent les mêmes symptômes (amyotrophies spinales distales ou atypiques, myopathies congénitales...).

Les ASA de type III et IV peuvent elles aussi être confondues, à l'adolescence ou à l'âge adulte, avec d'autres maladies se traduisant par une faiblesse musculaire progressive. Parmi ces maladies, on trouve notamment les dystrophies musculaires et d'autres formes d'amyotrophies spinales (amyotrophie spino-bulbaire liée à l'X ou syndrome de Kennedy, amyotrophie spinale scapulo-péronière).

De manière générale, les tests génétiques et l'analyse de l'électromyogramme doivent permettre au médecin de faire la différence.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare?

Non, sauf si l'on connaît les mutations du gène (par exemple lorsqu'un des frères et sœurs est atteint et que l'analyse génétique a identifié la mutation).

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants?

L'amyotrophie spinale est une maladie génétique héréditaire due à un défaut du gène *SMN1*. La transmission de l'amyotrophie spinale se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire défectueux du gène *SMN1* (*figure 1*). En effet, chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant du père, l'autre de la mère. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints.

Dans ce cas, la probabilité pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade d'avoir un autre enfant atteint d'amyotrophie spinale est de 1 sur 4 à chaque nouvelle grossesse.

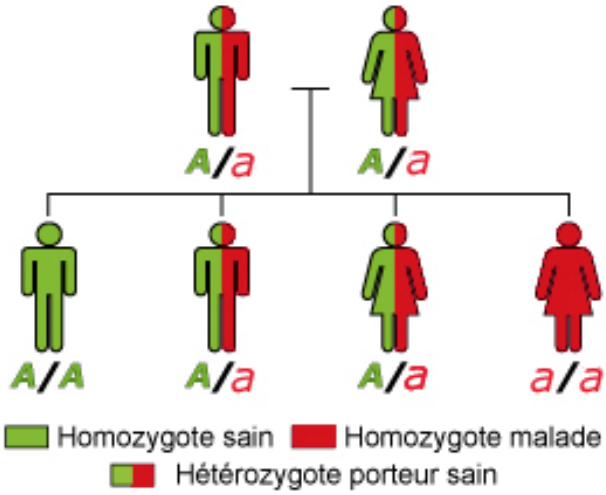


Figure 1
Les deux parents portent le gène SMN1 *muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).*
L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de l'amyotrophie spinale (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent un gène sain (« A ») et un gène malade (« a »), ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène muté comme leurs parents.
L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm)

Dans 2 % des cas cependant, la maladie est due à la survenue par hasard d'une mutation du gène *SMN1* (mutation *de novo*) chez l'enfant atteint. Dans ces cas, la maladie n'est pas transmise par les parents, et ceux-ci ont un risque semblable à celui de la population gé-

nérale de donner naissance à un autre enfant atteint.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint d'ASA (et que la mutation responsable a été identifiée), il est possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (mutation ou délétion du gène *SMN1* chez le fœtus), à l'aide d'une amniocentèse ou d'un prélèvement des villosités choriales.

L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement de liquide se fait à l'aide d'une seringue à travers la paroi abdominale. Cet examen est proposé vers la 15e semaine de grossesse.

Le prélèvement des villosités choriales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 11e semaine de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et s'il s'avère que le fœtus est atteint de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

Il est également possible de réaliser un diagnostic préimplantatoire (DPI). C'est une technique complexe nécessitant dans un premier temps une fécondation *in vitro*. Sur les embryons âgés de trois jours ainsi obtenus, deux cellules sont prélevées, sur lesquelles on recherche l'anomalie génétique. Le DPI permet ainsi d'implanter des embryons indemnes de la maladie dans l'utérus maternel. Cette technique, non dénuée d'échecs, a cependant l'avantage d'éviter l'interruption médicale de grossesse au cas où le fœtus s'avérerait atteint.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le diagnostic d'un cas d'amyotrophie spinale dans une famille peut mener à la recherche d'une mutation du gène *SMN1* chez les autres membres adultes de la famille ayant donné leur consentement (enquête familiale). Une consultation dans un centre de génétique médicale permettra une évaluation précise du risque, fondée sur une étude génétique familiale et un éventuel dépistage du gène muté (possible depuis 2000). Dans le cas où une personne s'avère porteuse de la mutation, elle sait qu'elle a un risque de transmettre la maladie à ses enfants si son conjoint est également porteur d'une mutation dans le gène *SMN1*.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement curatif pour l'amyotrophie spinale ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement permettant de guérir les patients ayant une amyotrophie spinale.

En quoi consiste la prise en charge des ASA ?

La prise en charge est fonction du degré de l'atteinte. De manière générale, il est important d'assurer une prise en charge orthopédique et respiratoire. Si cette prise en charge est permanente et régulière, elle permettra de limiter, voire de prévenir certaines conséquences de la maladie.

Chaque cas est unique : par exemple, certains enfants ont besoin d'une assistance respiratoire, d'autres pas. Les médecins adapteront la prise en charge en fonction de chaque cas.

Prise en charge de la fonction respiratoire

Quel que soit le type d'ASA (surtout types I, II, et parfois III), l'altération de la fonction respiratoire et la sensibilité aux infections représentent le plus grand danger de cette maladie.

Toux assistée

Dans la plupart des cas, les muscles permettant de tousser et donc de nettoyer les poumons sont trop faibles. Des exercices ou manipulations permettant de faire tousser et expectorer le malade doivent être mis en place. Pour certains enfants, des mesures simples comme des changements de position facilitant le drainage des sécrétions peuvent être adoptées.

Des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons destinée à « drainer » les sécrétions bronchiques, doivent être mises en place. Elles sont réalisées au début par un kinésithérapeute, mais l'entourage du malade apprend généralement à les pratiquer, les parents jouant un rôle primordial pour assurer les soins de tous les jours. Dans la mesure du possible, les malades eux-mêmes devront connaître ces gestes pour les expliquer à leur entourage si besoin. L'utilisation de médicaments fluidifiant le contenu des bronches avant une séance de désencombrement est parfois recommandée pour faciliter l'écoulement des sécrétions et rendre les exercices de kinésithérapie respiratoire moins pénibles.

Afin d'évacuer les sécrétions bronchiques qui encombrent les poumons, un aspirateur électrique peut aussi être utile à certains malades. Il consiste en un tube de plastique long et fin, introduit dans le fond de la gorge par un soignant ou un membre de la famille, et permettant d'aspirer le mucus.

Ventilation par relaxateur de pression

Par ailleurs, la faiblesse des muscles respiratoires conduit, chez l'enfant, à un défaut de croissance des poumons et à un enraidissement des poumons et du thorax. Pour contrer cela, des exercices respiratoires, effectués avec des appareils d'aide respiratoire (ventilation mécanique), doivent être réalisés chaque jour. Ils consistent à insuffler dans les poumons un volume d'air plus important que ce que la personne est capable d'inspirer spontanément, afin d'étirer et d'assouplir doucement les poumons et le thorax.

Le ventilateur utilisé pour ces insufflations s'appelle relaxateur de pression, l'air étant inspiré par un embout ou, pour les bébés, par un masque posé sur le nez et la bouche (masque naso-buccal).

Ventilation mécanique

Lorsque les muscles respiratoires sont trop faibles pour assurer une oxygénation suffisante de l'organisme, il est nécessaire d'instaurer une ventilation mécanique (ou assistée), au moins pendant le sommeil. Une ventilation non invasive (VNI) est utilisée en premier lieu : elle consiste à insuffler de l'air par l'intermédiaire d'embouts placés dans les narines, d'un masque nasal ou naso-buccal.

En fonction du déficit respiratoire, la durée de ventilation peut être partielle (la nuit, quelques heures dans la journée) ou totale (24 heures sur 24).

En cas d'infection pulmonaire aggravant les difficultés respiratoires, un tube glissé par le nez dans la trachée (intubation) et relié à un respirateur peut être utilisé de façon provisoire en attendant la guérison de l'infection.

Dans les formes sévères de la maladie, lorsque les différents modes de ventilation non invasive ne sont plus assez efficaces ou lorsque les séances de ventilation sont de plus en plus longues, une trachéotomie peut être effectuée. Il s'agit d'une ouverture faite dans la trachée par chirurgie, au niveau du cou, permettant de faire passer un tube (canule) qui, relié au respirateur, assurera l'assistance respiratoire. Les sécrétions bronchiques peuvent être directement aspirées par l'orifice de la trachéotomie.

La mise en place d'une trachéotomie doit relever, dans la mesure du possible, d'une discussion entre l'équipe médicale et la personne concernée et son entourage. Il s'agit en effet d'une ventilation « invasive », qui peut marquer une étape de la maladie qui sera d'autant mieux acceptée qu'elle aura été bien préparée.

Dans tous les cas, le choix du mode de ventilation est défini en fonction du confort de la personne concernée et de ses besoins respiratoires. Quel que soit l'appareil utilisé, le malade et son entourage sont formés par le personnel médical à l'utilisation du matériel et à son entretien, et ne rentrent à domicile que lorsqu'ils maîtrisent parfaitement la technique et sont autonomes et confiants.

Enfin, en cas d'infection pulmonaire, un traitement antibiotique adapté est prescrit. Par ailleurs, le vaccin contre le pneumocoque (bactérie potentiellement responsable de pneumonie) est recommandé.

Prise en charge de l'alimentation

Dans les cas graves (surtout le type I), la déglutition peut être difficile, et il faut aider les bébés à se nourrir correctement. Plusieurs techniques sont possibles, à commencer par l'épaississement du lait (avec des gélifiants) en allant jusqu'à la sonde gastrique nasale qui, malgré les apparences, n'est pas trop inconfortable et est bien tolérée par le tout petit.

Par la suite, il est préférable d'épaissir les boissons, d'éviter les aliments secs (riz, semoule), de manger des aliments mixés pour limiter les efforts de mastication et faciliter la déglutition, et d'utiliser des compléments alimentaires quand les apports sont insuffisants.

Chez l'adulte ou l'enfant plus grand, si une aide alimentaire doit être prolongée ou mise en place, une gastrostomie devient nécessaire: cette intervention consiste à poser un petit tuyau plastique reliant directement l'estomac à la paroi extérieure du ventre. Elle a pour but de mettre en place une sonde qui permettra d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale). La gastrostomie peut être utilisée pour tous les repas, ou alors uniquement en complément d'une alimentation par la bouche. L'entretien de la gastrostomie est enseigné aux parents et à l'entourage par le corps médical lors de la pose, car il y a des précautions à prendre pour éviter les complications liées à la sonde

(obstructions, infections...).

Prise en charge des problèmes liés au déficit des muscles

La prise en charge s'adapte à chacun en fonction du déficit musculaire, de l'âge et des conditions de vie.

Pour limiter les déformations, la personne atteinte doit bénéficier d'une kinésithérapie régulière, mise en place dès le diagnostic : cette kinésithérapie « motrice » aide les malades à garder l'amplitude des mouvements, à améliorer leur circulation sanguine, leur digestion, et à éviter l'enraidisssement des articulations et des muscles. La psychomotricité permet également d'accompagner le développement du malade, en l'aidant à gérer son handicap et à accepter l'image de son corps, afin de l'aider à s'adapter à son environnement.

Un appareillage est mis en place progressivement : il faut placer les bébés ne tenant pas assis dans des coques moulées en plastique permettant la station assise le plus tôt possible (dès 5 à 6 mois, *figure 2*). Après l'âge d'un an, le port d'un corset avec ou sans minerve permet de maintenir le tronc.

Figure 2
Coque en plastique permettant la station assise
http://www.orthofiga.com/c/212/p/dabc7153989f3d4d860e38f3a29cf4e8/orthopedie-fabricant-ortheses-corset-sege-bretagne-rennes.html

L'usage d'autres appareillages destinés à maintenir ou soutenir le corps (orthèses) peut s'avérer nécessaire. Par exemple, le port d'orthèses aux chevilles ou aux jambes, jour et nuit, peut être indiqué pour prévenir les déformations des pieds et des genoux.

Lorsque l'enfant grandit, l'atrophie des muscles du tronc l'expose à un risque important de déformations, et notamment de scoliose, pouvant être douloureuses et aggraver les difficultés respiratoires. Des médicaments anti-douleurs peuvent parfois être utiles pour soulager le malade.

Il est possible qu'en dépit de toutes les précautions le déficit musculaire entraîne, avec la croissance, une aggravation importante de la scoliose ou des déformations articulaires, nécessitant une intervention chirurgicale.

Parallèlement, les enfants ou les adultes atteints doivent bénéficier d'une aide à l'autonomie, comme un déambulateur servant d'appui lors de la marche. Les personnes qui ne marchent pas devront quant à elles avoir recours au fauteuil roulant, le plus souvent électrique, et ce dès l'âge de 2 ans 1/2 ou 3 ans. Des appareils de « verticalisation » existent aussi pour maintenir la personne debout (*figure 3*).

Figure 3
Fauteuil verticalisateur permettant de maintenir la personne en situation verticale.
http://www.clinique-du-dos.com/travaux/handicap-moteur.php

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Comme on l'a vu, il n'y a pas de traitement curatif pour l'ASA. Mais la prise en charge précoce doit permettre de limiter les infections respiratoires, les douleurs et les déformations secondaires à la fonte musculaire et contribue à assurer le meilleur développement possible de la personne atteinte. Les orthèses spécialisées, la kinésithérapie ainsi que la chirurgie orthopédique aident à préserver le mouvement, à maintenir la capacité fonctionnelle et à assurer le confort des malades.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Certains appareillages peuvent sembler encombrants et impressionnants, mais ils ont toujours pour objectif de soulager le malade et de faciliter son maintien et l'amplitude de ses mouvements. Une adaptation du mobilier, de l'habitation (lit, salle de bain, escaliers...) ou des véhicules peut par conséquent être utile pour que la personne atteinte puisse se déplacer de façon autonome.

Si une trachéotomie est réalisée, l'adaptation du malade et de son entourage peut nécessiter du temps. En effet, cette opération est impressionnante, puisqu'il s'agit d'une petite ouverture dans la gorge. Le malade aura notamment des difficultés à avaler (surtout les premiers jours) et à parler : l'air ne passe plus par le larynx et donc ne fait plus vibrer les cordes vocales (il sort directement par l'orifice de trachéotomie). Pour parler, il faut interrompre la sortie d'air avec un bouchon spécial et cela nécessite un apprentissage, au même titre que les règles d'hygiène à respecter.

De même, la gastrostomie est un dispositif pouvant effrayer a priori, mais il faut savoir que c'est un réel gain de confort à la fois pour l'enfant et pour les parents qui ne s'inquiètent plus à chaque repas.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

Afin de permettre à l'enfant (ou à l'adulte) d'entretenir le mieux possible sa mobilité et de bouger plus facilement, des exercices en piscine (encadrés au début par un kinésithérapeute) ou en milieu aquatique sont recommandés et souvent très appréciés.

Par ailleurs, il est essentiel d'avoir une hygiène alimentaire équilibrée pour maintenir une fonction musculaire optimale et n'être ni trop maigre ni en surpoids.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Il y a plusieurs moments au cours de l'évolution de l'amyotrophie spinale où la famille et le malade peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique. Pour les parents et les grands-parents, l'annonce du diagnostic, avec la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie sans le savoir et bien entendu sans le vouloir, puis l'accompagnement de son enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, sont des exemples où une aide psychologique peut s'avérer utile. Les frères et sœurs peuvent quant à eux ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie, et une aide extérieure peut permettre de rétablir la communication au sein de la famille. A tous ces moments, la famille ne doit pas hésiter à se faire soutenir par un psychologue.

Pour les enfants ou les adultes malades, c'est le besoin d'apprendre à se prendre en charge, les difficultés à réaliser certaines activités de façon autonome, les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence, qui sont spécialement sensibles. Pour les enfants atteints d'ASI de type III, ayant appris à marcher, la perte progressive de cette capacité, lorsqu'elle survient, est particulièrement difficile à vivre. En grandissant, la confrontation au regard des autres peut être un passage délicat où un accompagnement psychologique s'impose. Dans les formes les moins sévères, une aide psychologique peut s'avérer utile pour aider l'enfant (ou l'adulte) à s'intégrer socialement, scolairement puis professionnellement.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant ?

La kinésithérapie et les prises en charge orthopédique, nutritionnelle et respiratoire sont fondamentales pour éviter les complications et s'assurer que l'enfant grandisse le mieux possible. Il est très important que l'entourage et les personnes malades en soient conscients, afin de respecter au mieux les conseils d'appareillage et les exercices.

Comment se faire suivre ou faire suivre son enfant ?

Les personnes atteintes d'ASA sont suivies dans des consultations pluridisciplinaires spécialisées dans les maladies neuro-musculaires. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Le suivi orthopédique de l'enfant doit être précoce et permettre d'adapter régulièrement les appareillages (corsets, coques, fauteuils) au fur et à mesure de la croissance.

Des évaluations périodiques de l'état ventilatoire (respiration) du malade aident le médecin

à mettre en place une assistance respiratoire à temps, si nécessaire, et à adapter régulièrement les réglages.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est important de signaler le diagnostic d'amyotrophie spinale, surtout pour les nourrissons en cas de problèmes respiratoires (bronchiolites, etc...) nécessitant une réanimation.

Il est primordial de savoir qu'en cas de problèmes respiratoires soudains, la personne respire mieux en position couchée, et qu'il est donc recommandé de l'allonger.

Par ailleurs, il peut être utile, en dehors de toute situation d'urgence, de se présenter aux services d'urgence de proximité pour se faire connaître et faciliter ainsi la prise en charge en cas d'urgence.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

Là encore, selon la sévérité et l'âge de début de la maladie, les conséquences sur la vie quotidienne peuvent varier considérablement.

Le plus souvent, l'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille sont bouleversés. Pour les parents d'un enfant atteint d'une forme sévère, il est difficile de préserver les projets familiaux, le couple et de consacrer suffisamment de temps aux autres enfants. Les soins médicaux lourds, les décisions concernant les traitements, le regard des autres, et dans certains cas, la dégradation inexorable de l'état de santé de son enfant (ou de soi-même) sont extrêmement difficiles à supporter. A ces difficultés s'ajoutent parfois des préoccupations financières, techniques et administratives, certains parents devant aménager ou quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de l'enfant malade.

Il va sans dire que les bébés et les adultes ne vivront pas la maladie de la même manière.

Les adultes sont davantage conscients de leurs faiblesses et de leurs limites, et lorsque la maladie s'est déclarée tard, ils sont moins sévèrement atteints. Ils doivent déterminer avec les médecins le programme thérapeutique le plus adapté à leur cas, tout en essayant de continuer à vivre le plus normalement possible. Cependant, les personnes atteintes d'ASA se fatiguent très vite : il faut donc être à l'écoute de son corps et savoir se ménager, en négociant ses conditions de travail par exemple.

Quant aux enfants, de nombreuses mesures peuvent être entreprises pour leur assurer confort et épanouissement et optimiser leur développement cognitif, physique et émotionnel.

Les bébés atteints d'ASI de type I ou II sont exceptionnellement communicatifs par leurs regards et leurs sourires notamment. Ils sont très attentifs au monde qui les entoure et sont très sensibles aux attentions dont ils sont l'objet. Comme tous les enfants, ils peuvent s'amuser avec des jeux légers et accessibles sans effort (plumes, cubes en mousse, ballon...). Les enfants atteints du type II parlent tôt et très bien, souvent mieux que les autres enfants de leur âge.

On peut encourager les enfants plus âgés à renforcer leur respiration en soufflant dans des

sifflets ou des bulles de savon. A la maison, ils doivent être traités comme leurs frères et sœurs et participer aux tâches ménagères selon leurs possibilités.

Autant que possible, les enfants touchés par l'amyotrophie spinale doivent exploiter leurs capacités d'apprentissage et suivre une scolarité normale, en interaction avec les autres enfants. Une scolarisation normale peut être assurée et aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou un projet personnel de scolarisation (PPS) ayant pour objet de favoriser la scolarisation des enfants handicapés. Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie. En effet, l'accueil d'un élève atteint d'amyotrophie spinale peut nécessiter la présence d'un auxiliaire de vie scolaire ainsi que certains aménagements (horaires avec moments de récupération, séances de kinésithérapie, aménagement des locaux...). Généralement, sur le plan cognitif, les enfants sont très éveillés, voire en avance pour leur âge. Bon nombre d'entre eux peuvent suivre une scolarité normale, voire brillante.

Enfin, les progrès en matière d'appareillages et autres aménagements (fauteuils, coques de maintien...) offrent dans la mesure du possible confort et autonomie aux malades, leur permettant de se déplacer, de se maintenir en position verticale, de jouer... Par ailleurs, l'informatique joue un rôle très important, en facilitant l'expression et la communication des personnes atteintes et en leur apportant une meilleure autonomie. Il existe en effet des ordinateurs configurés pour les personnes handicapées, avec des contacteurs (sortes de souris) adaptés aux capacités motrices de chacun (c'est-à-dire actionnés par l'endroit ou la fonction du corps pouvant être mobilisé : doigt, souffle...).

Grossesse et amyotrophie spinale

Les femmes atteintes d'AS qui souhaitent avoir un enfant doivent si possible en discuter au préalable avec leur médecin afin de se faire suivre par un obstétricien connaissant la maladie dans une unité de « grossesses à risque ». En effet, la grossesse peut aggraver (ou faire apparaître) les difficultés respiratoires, ce qui peut nécessiter la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI), voire d'une trachéotomie transitoire.

Enfin, lorsqu'il y a un désir d'enfant, la question du risque de transmission de la maladie est inévitablement évoquée. Il est généralement proposé au conjoint de faire un examen sanguin permettant de déterminer s'il est porteur d'une mutation du gène *SMN1*.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur l'amyotrophie spinale a plusieurs objectifs :

- comprendre la fonction exacte de la protéine SMN et les mécanismes en jeu dans la maladie, étape cruciale dans l'élaboration de traitements efficaces pour stabiliser l'évolution de la maladie ;

- améliorer la qualité de vie des malades et limiter notamment les complications respiratoires ;

- rechercher un traitement efficace pour pallier le déficit en protéine SMN.

Dans ce domaine, plusieurs essais thérapeutiques sont en cours (voir le site de l'AFM). Les thérapies génique et cellulaire représentent un réel espoir.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie et en particulier l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis par les assistantes sociales à l'hôpital et par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits. Les Services Régionaux d'Aides et d'Informations (SRAI) de l'AFM aident et accompagnent les familles dans les démarches quotidiennes.

En France, l'amyotrophie spinale est prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles ont droit à une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en déposant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Quant aux adultes, ils ont droit à une allocation d'adulte handicapé (la demande doit être faite auprès de la MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap est allouée aux malades. Des aides humaines et techniques peuvent être fournies. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et la carte européenne de stationnement (permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées) peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est régie par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Brigitte Estournet

Centre de référence pour les maladies neuromusculaires
Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Professeur Claude Desnuelle

Centre de référence pour les maladies neuromusculaires et la sclérose latérale amyotrophique
Hôpital l'Archet 1, Nice

Docteur Michèle Mayer

Consultation du centre de référence pour les maladies neuromusculaires de Paris
Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris

Docteur François Salachas

Centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Professeur Vincent Meininger

Centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Association Française contre les Myopathies

AFM
Association Française contre les Myopathies

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

L'aplasie médullaire idiopathique

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'aplasie médullaire idiopathique . Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'aplasie médullaire idiopathique ?

L'aplasie médullaire (« de la moelle ») est une incapacité de la moelle osseuse à remplacer normalement les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) au fur et à mesure qu'elles meurent naturellement. Elle se traduit par un déficit de la production d'un ou de plusieurs types de cellules normalement présents dans le sang : on parle d'anémie si seuls les globules rouges sont déficitaires, mais les globules blancs et les plaquettes peuvent aussi être touchés. La dénomination « idiopathique » signifie que la cause est inconnue.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

L'aplasie médullaire est une maladie rare dont l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) est de 1 sur 500 000 habitants par an en Europe et aux Etats Unis. Sa prévalence (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment donné) est de 1 personne sur 250 000 habitants.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'aplasie médullaire idiopathique touche l'homme et la femme. Elle peut survenir à tout âge mais avec deux pics de survenue correspondant à l'adulte jeune (20-25 ans) et au-delà de 50 ans. Chez les jeunes adultes, l'aplasie médullaire idiopathique touche plus souvent l'homme alors que la femme est surtout atteinte après 50 ans. L'aplasie médullaire idiopathique est plus fréquente en Asie qu'en Europe et en Amérique.

A quoi est-elle due ? Comment expliquer les symptômes ?

La cause exacte de l'aplasie médullaire idiopathique n'est pas connue à l'heure actuelle.

L'aplasie médullaire correspond à une raréfaction des cellules de la moelle osseuse. La

moelle osseuse est une substance gélatineuse située à l'intérieur des os dont le rôle est de fabriquer les différents types de cellules du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes). C'est en fait une minorité de cellules, les cellules souches, qui assure le renouvellement quotidien de toutes les cellules sanguines (environ 100 milliards par jour pour un adulte). Dans l'aplasie médullaire, ces cellules souches sont en voie de disparition.

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cette « aplasie », dont l'intervention d'un phénomène auto-immun. Cela signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « étrangers » (bactéries, virus...), se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent. En effet, dans l'aplasie médullaire idiopathique, certains facteurs immunitaires sont produits en grande quantité. Ils pourraient « attaquer » les cellules souches, interrompant ainsi leur croissance et accélérant leur destruction.

L'aplasie médullaire se traduit directement par une chute du nombre des différents types de cellules sanguines, à savoir les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Le rôle des globules rouges (également appelées hématies ou érythrocytes) est de transporter l'oxygène dans le sang et de le distribuer à tout l'organisme. La baisse du nombre de globules rouges entraîne une anémie.

Les globules blancs sont quant à eux les cellules de défense de l'organisme : ils reconnaissent et combattent les agents infectieux (virus, bactéries et champignons). Leur manque induit une diminution de la capacité de défense vis-à-vis de tous les types d'infections.

Enfin, les plaquettes jouent un rôle essentiel dans la coagulation du sang (en cas de coupure par exemple) et sont les premiers éléments à intervenir pour arrêter une hémorragie. S'il n'y a pas suffisamment de plaquettes, il existe une tendance au saignement au moindre traumatisme.

Est-elle contagieuse ?

Non, l'aplasie médullaire n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Le début de l'aplasie médullaire idiopathique peut être brutal ou au contraire progressif et insidieux. Trois types de signes caractérisent la maladie : une anémie, des infections à répétition et une tendance aux saignements (hémorragies).

L'anémie désigne le manque de globules rouges dans le sang, qui entraîne un apport insuffisant en oxygène dans l'organisme. Il en résulte pâleur, fatigue importante et essoufflement au moindre effort. Une personne souffrant d'anémie peut également présenter des douleurs musculaires (sensations de muscles tétanisés ou très fortement contractés). La pâleur concerne aussi bien la peau que les muqueuses (tissu qui tapisse l'intérieur de la bouche et des cavités de l'organisme), les gencives, la langue, et la conjonctive (membrane qui recouvre le blanc de l'œil). En plus de l'essoufflement, des vertiges et la perception gênante des battements du cœur (palpitations) lors d'un effort sont également des signes possibles de l'anémie. La peau est terne et sèche, les cheveux, qui tombent facilement, perdent leur brillance et leur caractère soyeux. Les ongles deviennent cassants.

Une fièvre parfois inexpliquée ainsi que des infections à répétition témoignent de l'affaiblissement du système immunitaire, dû à la diminution du nombre de globules blancs. Les infections fréquemment rencontrées sont par exemple des angines ou des furonculoses

(infections de la peau caractérisées par la survenue de boutons purulents, ou furoncles).

Des saignements anormaux (hémorragies) peuvent survenir, conséquences du nombre insuffisant de plaquettes. Les signes hémorragiques varient d'une personne à l'autre. Il peut s'agir d'un saignement du nez (épistaxis), des gencives (gingivorragie), ou de « bleus » fréquents et inexpliqués (ecchymoses et hématomes). Parfois, des hémorragies au niveau de la peau sont présentes : elles se manifestent par de petites taches d'un rouge violacé dont les dimensions varient d'une tête d'épingle à une lentille (pétéchies).

Quelle est son évolution ?

Sans traitement, l'aplasie médullaire est grave, mais les symptômes et la sévérité diffèrent d'un malade à l'autre. Il arrive que les symptômes soient modérés et qu'une simple surveillance suffise. Le plus souvent, l'évolution se fait vers un état chronique (de longue durée), où infections récidivantes et hémorragies de gravité variable se succèdent. La mortalité globale, bien qu'en nette diminution, reste importante surtout pendant les premiers mois de la maladie. Le décès survient généralement suite à une hémorragie importante (le taux de plaquettes étant très bas) ou à une infection grave. Dans quelques cas cependant, une guérison (rémission) spontanée peut survenir, au bout de quelques années d'évolution.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic d'aplasie médullaire?

Le diagnostic d'aplasie médullaire repose sur la mise en évidence du faible nombre de cellules dans le sang et dans la moelle osseuse.

La numération sanguine permet de compter les différents éléments cellulaires du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes sanguines) par simple prise de sang. Chez les personnes atteintes, ces taux sont très bas par rapport aux normes (qui sont généralement indiquées sur le résultat de l'examen). Il n'est pas nécessaire d'être à jeun et aucune précaution particulière n'est requise pour cet examen.

Pour observer les capacités de régénération de la moelle osseuse, une ponction médullaire est réalisée. Ce prélèvement se fait par l'introduction d'une aiguille de gros calibre (sous anesthésie locale) dans le sternum (os du milieu du thorax) ou l'os iliaque (os du bassin). En cas d'aplasie médullaire, cet examen confirme la pauvreté de la moelle et évalue le degré de son atteinte en fonction du nombre de cellules présentes.

Enfin, pour confirmer le diagnostic d'aplasie médullaire, le prélèvement d'un petit fragment osseux (et pas seulement la moelle) au sommet du bassin (biopsie ostéo-médullaire, BOM) est également nécessaire.

En quoi consistent les autres examens ? A quoi vont-ils servir ?

D'autres analyses sanguines sont effectuées systématiquement en prévision d'éventuelles transfusions sanguines ou d'une greffe de moelle osseuse (voir « Le traitement »).

Enfin, en raison du risque d'infection élevé chez les personnes atteintes d'aplasie médullaire, la recherche dans le sang de certaines bactéries et de traces d'infections antérieures par certains virus est également effectuée.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Certaines maladies évoluent parfois vers une aplasie médullaire. Ces cas d'aplasie ne sont donc pas idiopathiques (sans cause connue), mais ils sont la conséquence de la maladie en question. On peut donc confondre une aplasie médullaire idiopathique avec une aplasie médullaire résultant d'une anémie de Fanconi, d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou d'une myélodysplasie hypoplasique.

L'histoire du malade, le contexte de la maladie, certains examens sanguins ou encore la ponction de moelle osseuse permettent facilement au médecin d'identifier les différentes causes d'aplasie médullaire.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'y a pas de dépistage possible pour l'aplasie médullaire idiopathique.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

L'aplasie médullaire n'est pas une maladie héréditaire à proprement parler. On sait que certains gènes peuvent prédisposer à la maladie, c'est-à-dire que les personnes possédant ces gènes sont plus susceptibles que les autres de développer une aplasie médullaire. Un de ces facteurs de susceptibilité a été identifié (HLADR2). Cependant, la présence de ce facteur chez une personne ne permet en aucun cas d'affirmer que la maladie apparaîtra.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont ses risques?

Deux options thérapeutiques sont possibles : le traitement immunosuppresseur et la greffe de moelle osseuse.

- **Le traitement immunosuppresseur**

En premier lieu, un traitement immunosuppresseur seul, ou le plus souvent associé à des substances appelées facteurs de croissance, peut être efficace. Les immunosuppresseurs sont des médicaments habituellement utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes.

Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) est le traitement de choix dans l'aplasie médullaire. Il permet d'améliorer la survie, surtout en association avec des corticoïdes (80 % de survie à 5 ans). Cependant, ce traitement n'est efficace que chez 50 à 60 % des malades, qui présentent alors une stabilisation ou une amélioration variable. Son principal inconvénient est la lenteur de ses effets (3 mois en moyenne).

De plus, les corticoïdes et les immunosuppresseurs augmentent le risque de contracter des infections, car ils diminuent les défenses naturelles de l'organisme. Le déficit en globules blancs, déjà existant, doit être surveillé et pallié par des transfusions ou des substances

appelées facteurs de croissance. Dans des cas extrêmement rares, le SAL peut également provoquer une réaction allergique (maladie sérique).

Les corticoïdes peuvent par ailleurs favoriser la survenue de cataractes (l'œil devient opaque et la vue baisse), d'une hypertension, de troubles du sommeil, de troubles hormonaux, d'une perte de masse musculaire, d'ecchymoses (bleus), d'une ostéoporose (une déminéralisation des os), de troubles digestifs, et d'une prise de poids.

La cyclosporine est un autre médicament immunosuppresseur, d'efficacité équivalente à celle du SAL. Elle peut être proposée aux malades pour lesquels le SAL n'est pas efficace. Ses effets secondaires sont principalement un effet toxique sur les reins et une augmentation de la tension artérielle (hypertension), qui doivent donc être surveillés.

- **Traitement combiné**

Parfois la cyclosporine est associée au SAL pour une meilleure efficacité. D'autres molécules, appelées facteurs de croissance (dont le GCSF), peuvent être associées au SAL et à la cyclosporine. Les facteurs de croissance stimulent naturellement le renouvellement et la maturation des cellules sanguines.

- **La greffe de moelle osseuse**

C'est le traitement le plus efficace de l'aplasie médullaire idiopathique. La greffe de moelle osseuse consiste à remplacer la moelle osseuse malade par une moelle saine (prélevée sur un donneur « compatible ») qui fabriquera des globules rouges normaux. Elle est idéalement réalisée avec un donneur compatible, souvent un frère ou une sœur. Cette condition n'est pas toujours réalisable : le taux de compatibilité entre frères et soeurs n'est que de 1 sur 4. Si le frère ou la sœur du patient ne sont pas compatibles, on peut s'adresser à un donneur volontaire inscrit sur le registre national de donneurs volontaires de moelle osseuse ou sur les registres internationaux.

Pour l'instant, cette procédure est réservée aux malades encore jeunes (moins de 45 - 50 ans) ayant une forme très sévère de la maladie. En effet, c'est une opération qui nécessite un traitement très lourd et peut entraîner des complications graves, parfois mortelles. Cependant, lorsqu'une telle greffe est réalisée, une guérison est obtenue dans 70 à 80 % des cas après 5 ans.

En l'absence d'une moelle osseuse compatible, la greffe à partir de cellules souches issues de sang de cordon ombilical offre une alternative encourageante.

Après une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical, il faut compter plusieurs mois pour que les défenses immunitaires se rétablissent. C'est pourquoi le séjour en chambre stérile est obligatoire pendant plusieurs semaines. Pendant ce temps, certaines précautions sont nécessaires : cuisson des aliments, stérilisation de tout objet entrant dans la chambre et limitation des visites. Ces précautions ont pour but de protéger le malade et de limiter au maximum le risque d'infection.

Le principal inconvénient de la greffe de moelle osseuse demeure la possibilité de rejet (près de 10 % des cas). Celui-ci peut survenir rapidement après la greffe (aigu), dans les jours ou les mois qui suivent. Il peut également apparaître après 2 à 3 ans. Ce risque est d'autant plus élevé que les transfusions précédant la greffe ont été nombreuses et que la maladie a évolué longtemps avant la greffe. Pour diminuer ce taux, on administre des médicaments qui entraînent une amélioration de la tolérance du malade vis-à-vis des cellules greffées (immunosuppresseurs). Ce sont les globulines anti-thymocytes, la cyclosporine et le cyclophosphamide.

Par ailleurs, dans de rares cas, les cellules greffées peuvent se retourner contre l'organisme du malade, parce que la greffe contient des cellules immunitaires, qui reconnaissent tout ce qui est étranger. Cette réaction appelée réaction du greffon contre l'hôte, est très dangereuse et potentiellement mortelle. Elle ne survient qu'en cas d'incompatibilité entre le donneur et le malade, quand le receveur (malade) a des défenses immunitaires très diminuées. Elle se manifeste par des lésions de la peau, de la diarrhée ou une atteinte du foie (jaunisse ou ictère) et nécessite le recours à un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Parallèlement au traitement approprié (greffe ou immunosuppresseur), le malade doit être pris en charge sur le plan des risques hémorragiques et infectieux graves.

Les symptômes de l'anémie, du déficit en globules blancs et en plaquettes, s'ils sont sévères, peuvent être traités par transfusion. La transfusion consiste à injecter au malade du sang ou des globules rouges prélevés sur un donneur pour maintenir un niveau acceptable de globules rouges dans le sang.

Des antibiotiques ou des antiviraux peuvent être recommandés pour lutter contre une infection éventuelle.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les médicaments prescrits sur une longue durée doivent être pris régulièrement et être accompagnés d'un suivi médical contraignant.

Les corticoïdes peuvent induire des modifications physiques comme une perte de cheveux ou un gonflement du visage, ou psychiques comme des changements d'humeur ou de comportement. Par ailleurs, afin de contrer la prise de poids rapide due aux corticoïdes, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sels (à cause de la rétention d'eau), et ce pendant toute la durée du traitement.

Après une greffe de moelle osseuse, il faut plusieurs mois pour que la personne greffée retrouve des défenses immunitaires pleinement efficaces. Pendant ce temps, elle doit éviter les endroits très fréquentés, tels que les transports en commun, les centres commerciaux, les cinémas, les fêtes... Une hygiène rigoureuse est nécessaire pour limiter le risque d'infection et les rapports sexuels doivent être protégés. De plus, le malade doit rester en contact avec son médecin et l'alerter au moindre signe pouvant laisser supposer une infection (fièvre, douleurs, diarrhée...). Après la greffe, les vaccinations doivent toutes être recommencées. Moyennant ces précautions, la personne greffée peut, en principe, mener une vie normale.

Ces précautions initiales extrêmes peuvent être progressivement relâchées, au fur et à mesure que l'organisme se réadapte à son environnement et retrouve un fonctionnement normal.

Enfin, il faut rappeler que les médicaments peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fœtus, et qu'il faut discuter avec son médecin en cas de désir d'enfant.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique est souvent essentiel pour les malades atteints d'aplasie médullaire, ainsi que pour leur entourage (parents, frères et soeurs). Pendant la maladie, mais aussi pendant et après une greffe, les périodes de doute et de découragement sont fréquentes. Le soutien psychologique permet d'anticiper et de « prévenir » les troubles

psychologiques (anxiété, dépression, perte de confiance et appréhension de l'avenir), et d'améliorer l'acceptation de la maladie et des traitements, et la communication au sein de la famille et du couple.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner?

L'assiduité dans la prise des médicaments prescrits est très importante pour le malade. L'hygiène de vie doit concerner l'alimentation (éviter de manger à l'extérieur des aliments de provenance douteuse ou des sandwichs), mais aussi le fait d'éviter les situations à risque pour le malade (sports, coups violents pouvant occasionner une hémorragie). Il faut aussi se laver les mains régulièrement, surtout avant de manger, et éviter de rendre visite à une personne atteinte de grippe ou de toute autre infection contagieuse connue.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de l'aplasie médullaire idiopathique se fait dans des consultations d'hématologie hospitalière et d'immuno-hématologie spécialisées. Les unités de greffe de moelle assurent le suivi des personnes greffées.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est capital d'informer l'équipe soignante que l'on est atteint d'une aplasie médullaire pour lui permettre de prendre les précautions nécessaires. Tout traitement en cours doit être clairement mentionné ainsi que la dose pour éviter toute prescription incompatible ou tout surdosage.

Peut-on prévenir cette maladie?

Non, l'aplasie médullaire idiopathique ne peut pas être prévenue.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'aplasie médullaire, par sa gravité et les contraintes qu'elle impose, retentit sur tous les aspects de la vie du malade et de son entourage. Le malade et sa famille (ou son conjoint) doivent faire face à des responsabilités nouvelles dont les situations d'urgence, les soins et les nombreuses consultations auxquelles le malade doit se rendre. De nouvelles mesures rigoureuses d'hygiène et une modification des habitudes alimentaires (aliments cuits, propreté de l'environnement du malade...) s'imposent également. En France, les assistants sociaux rattachés aux services hospitaliers concernés par l'aplasie médullaire et la greffe de moelle peuvent être d'une aide précieuse dans l'information et l'aide aux familles. L'activité professionnelle, étant donné l'extrême fatigue et la grande fragilité du malade, doit le plus souvent être arrêtée. Cet arrêt, même s'il n'est pas forcément définitif, peut être assez long et difficile à accepter. Par conséquent, la charge financière liée à la maladie peut s'avérer importante et contribuer à bouleverser les projets familiaux et la vie quotidienne. Par ailleurs, d'un point de vue social, il peut être malaisé de vivre avec une maladie dont la plupart des effets sont invisibles, mais qui fatigue énormément.

Les projets parentaux sont eux aussi bouleversés, car une grossesse risquerait le plus souvent d'aggraver considérablement les symptômes et de mettre en danger la mère et l'enfant. Il est donc recommandé d'en discuter avec l'équipe médicale, pour le cas échéant mettre en place un traitement et un suivi adaptés.

Chez l'enfant, l'absentéisme scolaire est important pendant la maladie et des formules d'enseignement spécial doivent être envisagées. La scolarité à domicile, pendant et après une greffe éventuelle, est une solution pour ne pas provoquer de coupure avec le milieu scolaire et donner à l'enfant une chance de mener une scolarité normale.

L'activité sportive est généralement perturbée voire arrêtée du fait de la fatigue et du risque hémorragique. Cependant, le retour à une vie normale est tout à fait possible après une greffe de moelle comme après un traitement immunosuppresseur satisfaisant.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Dans l'aplasie médullaire idiopathique, la recherche concerne principalement l'évaluation de l'efficacité des différents médicaments, l'étude des facteurs génétiques ou environnementaux qui interviennent ou qui prédisposent à la maladie et enfin, l'amélioration de la connaissance du mécanisme qui provoque l'aplasie médullaire.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur **Orphanet** (www.orphanet.fr)

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant une aplasie médullaire idiopathique, peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale pour le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en déposant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

Une demande d'aide à domicile peut également être faite si nécessaire, sur prescription du médecin, auprès de la mairie ou d'une association de malades.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Tchernia

Laboratoire d'hématologie, d'immunologie et de cytogénétique
CHU de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Professeur Gérard Socié

Centre de référence des aplasies médullaires constitutionnelles rares
Hôpital Saint-Louis, Paris

Association pour la Recherche sur l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne et l'aplasie médullaire

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HPN
FRANCE
Aplasie Médullaire

L'ataxie de Friedreich

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'ataxie de Friedreich. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'ataxie de Friedreich ?

La maladie de Friedreich ou ataxie de Friedreich est une affection génétique, évolutive, due à l'atteinte de certaines cellules du système nerveux (maladie neuro-dégénérative). Elle se traduit avant tout par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements volontaires (ataxie). Une atteinte cardiaque, des troubles ostéo-articulaires (scoliose, pieds creux) et un diabète sont parfois associés. Cette maladie a été décrite en 1863 par le neurologue allemand Nicolas Friedreich.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La maladie de Friedreich a une prévalence (nombre de malades dans une population donnée) de l'ordre de 1 pour 50 000 personnes pour la population européenne, ce qui représente environ 1300 malades pour la France.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Les symptômes de la maladie surviennent habituellement entre l'âge de 7 et 14 ans, rarement après 20 ans (80% des cas apparaissent avant l'âge de 20 ans). Cependant la maladie peut se développer beaucoup plus tardivement. Cette affection touche les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique, en dehors de l'Asie.

Quelles sont les causes de la maladie ?

L'ataxie de Friedreich est une maladie génétique. Elle est due à une anomalie située dans le gène *X25* qui est localisé sur le chromosome 9. La structure de ce gène est connue depuis 1996. Les gènes sont des fragments d'ADN et les molécules d'ADN sont constituées de quatre éléments (bases), à savoir A (adénine), T (thymine), G (guanine), et C (cytosine). Le gène *X25* possède une région dans laquelle une séquence de trois bases (guanine-adénine-adé-

nine) ou « triplet » GAA est répétée plusieurs fois, avec moins de 40 répétitions chez les personnes non malades. L'anomalie génétique responsable de l'ataxie de Friedreich consiste dans la grande majorité des cas en une augmentation (expansion) du nombre de ces répétitions (100 à 2000 triplets GAA) ou beaucoup plus rarement en une mutation ponctuelle (remplacement d'une base par une autre). Pour que la maladie de Friedreich apparaisse, il faut que les deux copies du gène, situées chacune sur chacun des deux chromosomes 9 (hérités l'un du père, l'autre de la mère), soient altérées. Dans 95% des cas, les deux anomalies consistent en une expansion du nombre de répétitions (les malades sont homozygotes pour l'expansion). Dans moins de 5% des cas, l'une des copies du gène est porteuse d'une expansion et l'autre d'une mutation ponctuelle (les malades sont dits hétérozygotes composites). Le gène *X25* code pour une protéine, la frataxine, dont le rôle exact n'est pas connu. La frataxine est localisée dans les mitochondries (petite structure de la cellule). Elle semble indispensable au bon fonctionnement mitochondrial. Ces mitochondries jouent un rôle important dans la production d'énergie pour la cellule. Toutes les cellules et tous les tissus n'ont pas la même sensibilité au déficit en frataxine. Les cellules qui produisent le plus de frataxine et qui en ont le plus besoin sont davantage atteintes. C'est ainsi que certaines cellules nerveuses et les cellules du muscle cardiaque (cellules myocardiques) qui ont besoin de grandes quantités de frataxine sont plus atteintes que d'autres cellules.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie débute habituellement par des troubles de la marche avec une instabilité en position debout. Le malade doit écarter les bras pour maintenir son équilibre. Au fur et à mesure que la maladie progresse d'autres symptômes apparaissent, comme une faiblesse des membres inférieurs. Les troubles de l'équilibre retentissent sur la marche et sont à l'origine de chutes. La démarche est ébrieuse. Les troubles de la coordination atteignent aussi progressivement les membres supérieurs, entraînant des difficultés pour écrire.

Des problèmes d'élocution et d'articulation de la parole (dysarthrie) avec des irrégularités dans le ton et l'intensité de la voix font leur apparition en raison de la perte de contrôle des muscles permettant la parole. Il en est de même, mais plus tardivement, pour la déglutition. Les mouvements des yeux peuvent aussi devenir mal contrôlés.

Quelques malades ont une diminution de l'acuité visuelle ou auditive, du fait d'une atteinte des nerfs optiques ou auditifs. Cette atteinte apparaît tardivement au cours de la maladie.

Des anomalies squelettiques, à type de déformations vertébrales (cyphoscoliose) ou de creusement de la voûte plantaire (pieds creux) sont aussi relativement fréquentes (environ trois quarts des cas).

Lorsque la maladie survient dans l'enfance ou l'adolescence, une atteinte cardiaque apparaît souvent, 4 à 5 ans après les premiers signes neurologiques. Dans certaines formes de l'enfant, elle peut même représenter le premier symptôme. Elle est décelée au début par des examens comme l'électrocardiogramme ou l'échographie cardiaque. Le cœur devient plus gros que la normale et s'affaiblit (cardiomyopathie hypertrophique). Cette anomalie peut être grave car elle est à l'origine d'anomalies du rythme des battements cardiaques et d'une diminution de la force de contraction du coeur. Il en résulte pour le malade des pal-

pitations, des douleurs à la poitrine et des difficultés respiratoires (dyspnée). Cependant, cette atteinte cardiaque n'est pas constante et certains malades peuvent ne pas l'avoir.

Enfin 10 à 20 % des malades ont un diabète sucré, sensible à l'insuline, en raison de la sécrétion anormale d'insuline par le pancréas.

Comment expliquer les symptômes ?

Les signes neurologiques de la maladie sont dus essentiellement à un dysfonctionnement puis à une disparition (dégénérescence) des cellules nerveuses (neurones) des ganglions rachidiens et de leurs prolongements dans plusieurs zones de la moelle épinière, notamment celles contenant les fibres de la sensibilité profonde (qui informe le cerveau de la position du corps dans l'espace), les fibres venant du cervelet (organe de l'équilibre), et les fibres de la motricité volontaire. Il y a également une atteinte des nerfs périphériques à l'origine d'une abolition de certains réflexes et de troubles de la sensibilité.

Quelle est son évolution ?

L'évolution est lentement progressive et très différente d'un malade à l'autre. Les malades sont dans l'incapacité de marcher environ 10 à 20 ans après le début de la maladie. Le décès survient à un âge très variable, du fait de complications cardiaques et respiratoires. Cependant, dans certains cas, la maladie peut progresser beaucoup plus lentement avec de longues périodes où les symptômes restent relativement stables. La maladie de Friedreich n'affecte habituellement pas les capacités intellectuelles.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Les médecins pensent à la maladie de Friedreich devant une personne jeune, qui présente des troubles de l'équilibre et de la coordination progressifs et des difficultés à parler (une dysarthrie). L'électromyogramme (étude électrique de l'activité musculaire) met en évidence une atteinte des nerfs sensitifs périphériques. Dans 80% des cas, l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme sont anormaux en raison de l'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique. Enfin, le diagnostic est affirmé définitivement par l'étude de l'ADN prélevé par une prise de sang. Depuis la réalisation de ces analyses génétiques, on a pu mettre en évidence des formes un peu différentes de la maladie, notamment des formes à début tardif chez l'adulte ou des formes avec des signes neurologiques un peu particuliers.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il est important de différencier l'ataxie de Friedreich d'une autre ataxie génétique qui donne les mêmes signes cliniques que la maladie de Friedreich mais qui est associée à un déficit en vitamine E (*Ataxia-like with selective vitamin E deficiency* ou AVED). Cette forme se rencontre davantage en Afrique du Nord qu'en Europe. Le diagnostic est affirmé par le dosage de la vitamine E. Faire la différence entre ces deux affections est essentiel en pratique car il est possible de proposer un traitement efficace, par vitamine E, pour l'AVED.

D'autres ataxies héréditaires, notamment les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD) peuvent aussi être confondues avec les formes à début tardif de la maladie de

Friedreich. L'analyse génétique permet de les différencier.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Oui, il est techniquement possible de réaliser un test génétique chez les frères et sœurs à risque d'un malade. Cependant, en pratique, ceci n'est pas réalisé car la maladie se déclare le plus souvent dans l'enfance et de tels diagnostics pré-symptomatiques ne se font pas chez les mineurs en l'absence de traitement préventif disponible.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La maladie de Friedreich est récessive autosomique, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu en même temps de leur père et de leur mère, le gène altéré (gène muté) sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et soeurs dans une famille. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de ¼ à chaque grossesse pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade. Pour les malades, le risque de donner naissance à des enfants atteints à leur tour est très faible. Les autres membres de la famille ont un risque également très faible d'avoir un enfant atteint, sauf en cas de mariage entre cousins. Cependant, il est recommandé de consulter un médecin généticien pour une évaluation précise des risques.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples ayant déjà eu un enfant atteint. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (répétition excessive du nombre de triplets) sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du fœtus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse à 16 semaines. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas de traitement permettant de guérir l'ataxie de Friedreich. Un traitement est actuellement donné à titre expérimental.

Le coenzyme Q 10 et ses dérivés (Idébénone) améliorent les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les muscles. Ce traitement est souvent efficace sur l'hypertrophie cardiaque mais semble avoir beaucoup moins d'effet sur les signes neurologiques. Cependant, ce traitement étant dénué d'effets secondaires importants et gênants il est assez largement donné. Il doit être prescrit par les neurologues des centres hospitalo-uni-

versitaires sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) car il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ce médicament dans cette indication. La posologie n'est pas déterminée avec exactitude et des essais sont encore en cours.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

Si le traitement curatif n'existe pas encore, la prise en charge globale du patient et de la famille est fondamentale. Elle permet de conserver la meilleure qualité de vie possible. La kinésithérapie, l'orthophonie et l'ergothérapie permettent d'utiliser au mieux les capacités des patients et de retarder l'évolution de la maladie. Des traitements médicamenteux permettent de lutter contre les contractures. D'autres comme les précurseurs de la sérotonine pourraient améliorer l'ataxie cérébelleuse. L'emploi des curarisants (médicaments utilisés lors d'anesthésie) est déconseillé. Des aides techniques sont utiles pour maintenir une certaine autonomie.

Les complications comme le diabète et la cardiomyopathie doivent aussi être prises en charge.

Enfin un traitement chirurgical de la scoliose peut s'avérer nécessaire afin de préserver la station assise et pour lutter contre les troubles respiratoires.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, ces personnes et leur famille ont besoin d'un soutien psychologique.

Comment se faire suivre ?

Les neurologues et les médecins généralistes sont à la base du suivi des malades, en liaison avec les consultations multidisciplinaires pour les maladies neuro-dégénératives. Il est possible de se procurer les coordonnées de ces consultations soit sur le site orphanet (www.orpha.net) soit en téléphonant à Maladies Rares Info Services (0 810 63 19 20 numéro Azur prix d'une communication locale).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler aux médecins urgentistes et aux anesthésistes les médicaments contre-indiqués, notamment les agents curarisants, utilisés en anesthésie générale. Il faut aussi indiquer la présence d'une éventuelle atteinte cardiaque ou d'un diabète, ces deux affections pouvant se décompenser dans des situations d'urgence. Il est recommandé aux malades d'avoir sur eux une carte avec les professionnels à joindre en cas d'urgence.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie de Friedreich est une affection chronique et invalidante et à ce titre, elle a des répercussions importantes sur tous les aspects de la vie du malade. Etant donné le début précoce des troubles moteurs elle a un retentissement sur la scolarité. Celle-ci peut dans

certains cas se faire en milieu ordinaire avec des aménagements, notamment au niveau des locaux. Dans d'autres situations, une scolarité en milieu spécialisé sera nécessaire.

A l'âge adulte, le malade est souvent en fauteuil roulant. Les capacités intellectuelles n'étant pas affectées, la plupart des personnes ataxiques peuvent travailler dans un milieu ordinaire pendant des périodes variables (pouvant aller jusqu'à 20 ans) selon l'évolution de la maladie et selon l'aménagement de l'environnement.

La vie familiale est le plus souvent très perturbée. Des aides techniques performantes comme un fauteuil électrique ou des appareils d'aide à la communication peuvent contribuer à une meilleure autonomie du malade. Par ailleurs, un aménagement du domicile est souvent indispensable ainsi que le recours à une tierce personne.

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant une ataxie de Friedreich peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches sur la maladie de Friedreich se font dans plusieurs directions : étude du rôle de la frataxine, création de modèles cellulaires et animaux (souris) et essai de substances médicamenteuses.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations se consacrant la maladie de Friedreich. Vous trouverez leurs coordonnées sur le site **Orphanet** www.orpha.net ou en appelant **Maladies Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local)

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Alexis Brice

Centre de référence des maladies neurogénétiques
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS

Professeur Dominique Bonneau

Centre de référence des maladies neurogénétiques et mitochondriales de l'adulte
CHU d'Angers, Angers

Association Française de l'Ataxie de Friedreich

Association Française des Conseillers en Génétique

L'atrésie de l'œsophage

Avec ou sans fistule trachéo-oesophagienne

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'atrésie de l'œsophage. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'atrésie de l'œsophage ?

L'atrésie de l'œsophage est une malformation de l'œsophage présente dès la naissance. L'œsophage est le « tube » qui relie la bouche à l'estomac. Chez les bébés présentant une atrésie de l'œsophage, celui-ci est interrompu et se termine en cul-de-sac : les aliments ou la salive ne peuvent donc pas être amenés dans l'estomac (*figure 1*).

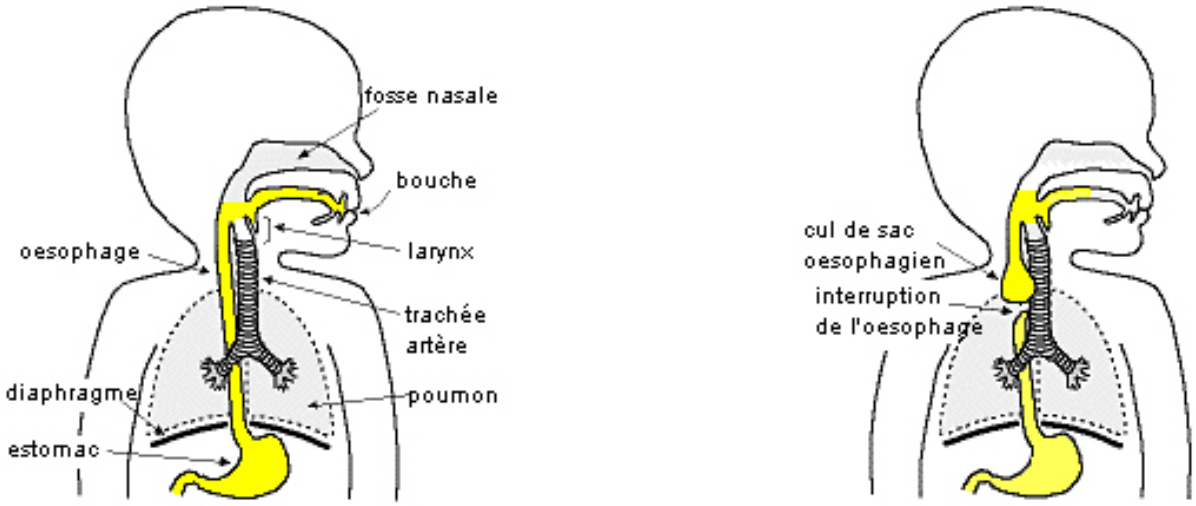


Figure 1
A gauche, un enfant avec un œsophage normal continu (en jaune). A droite, un enfant avec une atrésie de l'œsophage. Le tube est « interrompu » et séparé en deux culs-de-sac.
(http://www.afao.asso.fr/accueil.htm)

L'atrésie est le plus souvent associée à une connexion anormale entre l'œsophage et la trachée, qui est le conduit qui mène l'air vers les poumons. Normalement, la trachée et l'œsophage sont complètement séparés. Cette connexion anormale est appelée fistule tra-

chéo-œsophagienne. En cas de fistule, les aliments peuvent passer dans la trachée et donc dans les poumons, ce qui peut entraîner des problèmes respiratoires graves. Ces anomalies sont corrigées par la chirurgie.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ? Est-elle présente partout ?

Environ un enfant sur 3000 naît avec une atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule. Cette malformation touche autant les filles que les garçons, dans toutes les populations. Elle est 2 à 3 fois plus fréquente chez les vrais jumeaux.

A quoi est-elle due ?

La cause de l'atrésie de l'œsophage est inconnue. Il s'agit d'un problème de développement de l'embryon qui survient au début de la grossesse.

Quelles sont les différentes formes d'atrésie de l'œsophage ?

Il existe cinq types d'atrésie de l'œsophage, associés ou non à une ou plusieurs fistules (*figure 2*). Les différents types sont classés en fonction de la localisation de la ou des fistule(s). Le type le plus courant est le type III (ou C).

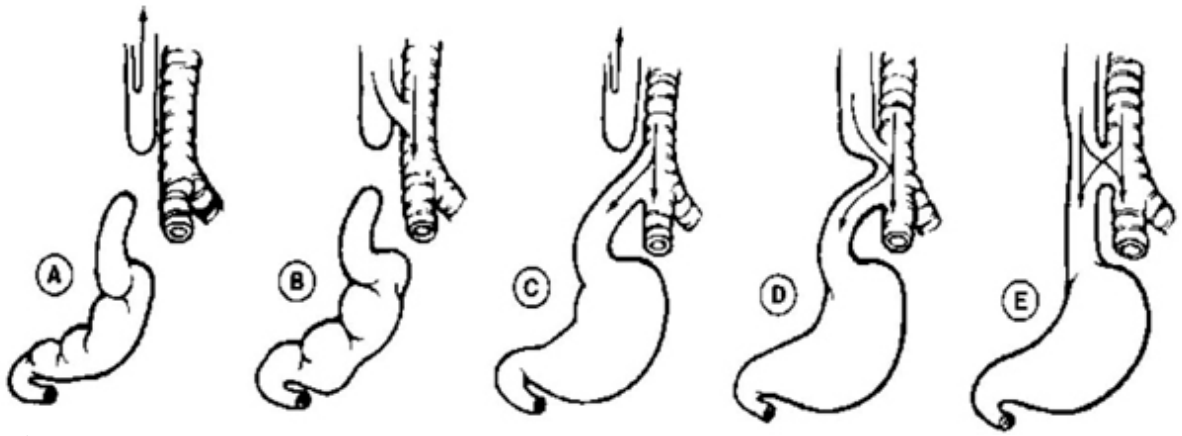


Figure 2
Les cinq types d'atrésie de l'œsophage.
A) Type I : atrésie isolée sans fistule (7 à 10 % des cas).
B) Type II : atrésie de l'œsophage avec fistule trachéo-oesophagienne dans le segment supérieur (très rare, 1 % des cas).
C) Type III : atrésie avec fistule trachéo-oesophagienne dans le segment inférieur (forme la plus courante, 80 à 85 % des cas).
D) Type IV : variante du type III (4 % des cas).
E) Type V : Deux ou plusieurs fistules, les cul-de-sac sont proches l'un de l'autre (2 à 3 % des cas).
(http://www.sweethaven02.com/ObsNewborn/922les11_img_2.jpg)

Quelles en sont les manifestations à la naissance ?

Les bébés qui présentent une atrésie de l'œsophage ne peuvent avaler ni le lait ni leur salive et ne peuvent donc pas s'alimenter. Les liquides s'accumulent dans le tronçon supérieur de l'œsophage et retournent dans la bouche. Par conséquent, les bébés « recrachent » et ont un excès de salive.

S'il y a une fistule, la respiration est difficile car une partie de l'air inspiré passe dans

l'œsophage. Inversement, la salive et le lait peuvent passer dans les poumons : on parle de fausse route. Ces fausses routes sont dangereuses car la respiration est alors gênée et il existe un risque d'étouffement. Elles peuvent également être responsables d'infections graves des poumons (pneumonie).

Heureusement, le diagnostic est rapidement fait et les bébés sont pris en charge peu après la naissance.

Anomalies associées

Environ la moitié des bébés qui ont une atrésie de l'œsophage présentent d'autres anomalies pouvant toucher les vertèbres, le cœur, les reins, les membres, le système digestif et urinaire... La sévérité et le nombre de malformations associées sont très variables ; chaque cas est vraiment particulier. La plupart des enfants ont plusieurs anomalies.

Anomalies trachéales

Elles font pratiquement partie de la malformation de l'œsophage et sont toujours présentes. Il s'agit le plus souvent d'une trachée trop molle (trachéomalacie) parfois responsable d'une gêne respiratoire (respiration bruyante, insuffisance d'apport d'oxygène à l'organisme). Le plus souvent l'évolution est favorable dans les premiers mois de vie, la trachée se rigidifiant progressivement spontanément avec l'âge, mais dans certains cas, une intervention chirurgicale est nécessaire.

Anomalies du cœur (30 % des anomalies associées)

Les malformations du cœur sont les anomalies les plus fréquemment associées à l'atrésie de l'œsophage. Elles sont plus ou moins sévères. Les plus courantes sont les communications inter-ventriculaires (petit trou reliant des parties du cœur, les ventricules, qui devraient être séparées), la tétralogie de Fallot (combinaison de différentes malformations du cœur), ou encore la persistance du canal artériel. Le canal artériel relie entre eux deux gros vaisseaux partant du cœur (l'aorte et l'artère pulmonaire) et se ferme normalement dans les heures qui suivent la naissance. Lorsqu'il ne se ferme pas, cela peut entraîner des difficultés respiratoires et des infections des poumons, ainsi qu'une difficulté à prendre du poids et un risque de complications graves comme pour toutes les autres malformations du cœur. Les difficultés respiratoires peuvent donner à la peau des nouveau-nés une teinte bleue : c'est la cyanose, due à une oxygénation insuffisante du sang. La plupart des anomalies cardiaques peuvent être traitées par chirurgie plus ou moins rapidement, mais certaines, très sévères, peuvent mettre la vie en danger.

Anomalies du système digestif (environ 25 % des anomalies associées)

Les malformations de l'anus et du rectum sont fréquentes. Dans certains cas, l'anus n'est pas ouvert (imperforation anale) : il est recouvert d'une membrane. L'intestin peut aussi être anormal, par exemple bouché ou rétréci (sténose intestinale), ce qui empêche le transit intestinal de se faire correctement. Ces anomalies nécessitent généralement des opérations dès la naissance.

Anomalies du système urinaire (15 % des anomalies associées)

Les anomalies des reins sont fréquentes. Ceux-ci peuvent être fusionnés (rein en « fer à cheval ») ou insuffisamment développés, il peut n'y en avoir qu'un seul...Ces malformations peuvent avoir des conséquences graves ou au contraire être sans importance si les reins fonctionnent correctement. Les tubes qui conduisent l'urine des reins vers la vessie (uretères) ou de la vessie vers l'extérieur (urètre) peuvent aussi être anormaux, et doivent être corrigés par chirurgie.

Anomalies du squelette (10 % des anomalies associées)

Diverses malformations squelettiques peuvent être associées à l'atrésie de l'œsophage, comme des anomalies des vertèbres qui peuvent entraîner une scoliose (déviation de la colonne vertébrale), des anomalies des membres (jambe ou bras mal développé ou absent), des anomalies des doigts (nombre de doigts ou d'orteils anormal, doigts mal séparés les uns des autres), des malformations des côtes...

Lorsque des anomalies des vertèbres, de l'anus ou du rectum, du cœur, des reins et des membres sont présentes chez un enfant qui a une atrésie de l'œsophage, les médecins parlent de syndrome VACTERL (pour anomalies **V**ertébrales, **A**no-rectales, **C**ardiaques, **T**rachéo-œsophagiennes, **R**énales et des membres (**L***imb* en anglais)). Le terme VATER est employé s'il n'y a ni anomalies cardiaques ni anomalies des membres. Environ 10 % des enfants qui ont une atrésie de l'œsophage ont un syndrome VATER.

Quelle est son évolution ?

Avant la première opération réussie d'atrésie de l'œsophage en 1939, cette anomalie était fatale pour les nouveau-nés. Aujourd'hui, elle est très bien dépistée dès la naissance et même parfois en période anténatale grâce à l'échographie, et les techniques chirurgicales permettent de sauver la grande majorité des enfants.

Toutefois, il peut exister des risques importants en cas de malformations associées. Les malformations cardiaques et rénales peuvent notamment être très sévères.

Si l'intervention chirurgicale permet de réparer l'œsophage et la ou les fistule(s), certaines complications peuvent apparaître, comme des difficultés pour avaler et des problèmes respiratoires (*voir plus loin*). Les enfants opérés présentent aussi un risque plus élevé que la moyenne de reflux gastro-œsophagien (RGO). Le RGO correspond à des remontées dans l'œsophage du contenu acide de l'estomac qui entraînent, après les repas, des brûlures avec parfois des régurgitations acides (renvois). C'est un problème courant chez les nouveau-nés, mais plus fréquent et plus persistant chez les enfants qui ont eu une atrésie de l'œsophage. Des médicaments peuvent permettre de diminuer ce reflux (*voir* « le traitement »).

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette anomalie ?

Aujourd'hui, de façon quasi systématique, les médecins introduisent une sonde (tube flexible très fin), dans les minutes qui suivent la naissance, dans la bouche de tous les nouveau-nés. Cette sonde « naso-gastrique » permet de vérifier que l'œsophage est continu et aboutit bien dans l'estomac. En cas d'atrésie, la sonde « bute » au bout de quelques centimètres.

Si ce dépistage n'est pas fait, le pédiatre remarque l'anomalie parce que le bébé salive de façon excessive, qu'il recrache le lait ou présente des difficultés respiratoires et des fausses routes. La sonde est ensuite insérée pour confirmer le diagnostic.

Afin de visualiser l'atrésie, de déterminer son type et la localisation des éventuelles fistules trachéo-œsophagiennes, une radiographie de l'abdomen est rapidement effectuée.

Quels sont les examens complémentaires ?

Comme la moitié des enfants qui ont une atrésie de l'œsophage présente d'autres anomalies, celles-ci sont recherchées par les médecins dès que l'atrésie est décelée.

La radiographie et l'échographie de l'abdomen permettent par exemple de mettre en évidence des anomalies rénales, des côtes ou de l'intestin. Une échographie cardiaque (échocardiographie) permet de visualiser le cœur avec plus de précision. Une sonde est également introduite dans l'anus de tous les nouveau-nés pour s'assurer qu'il n'y a pas d'imperforation.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Grâce au dépistage réalisé à la naissance, l'atrésie de l'œsophage est vite diagnostiquée. En cas d'anomalies multiples, l'atrésie étant souvent la première anomalie mise en évidence, les médecins peuvent conclure rapidement à un syndrome VATER ou VACTERL, sans qu'il n'y ait de confusion possible avec d'autres syndromes.

Peut-on dépister cette maladie avant la naissance ?

Dans certains cas, le diagnostic peut être suspecté avant même la naissance. En effet, il arrive, pendant la grossesse, que le liquide dans lequel baigne le fœtus soit présent en trop grande quantité parce que le fœtus ne peut pas déglutir. On parle d'hydramnios (ou polyhydramnios). Cela se voit généralement à l'échographie et se traduit par une prise de poids excessive de la mère, qui peut aussi souffrir d'un essoufflement ou d'un gonflement des membres (œdèmes).

Si l'hydramnios alerte les médecins en leur signalant que quelque chose ne va pas, il ne permet pas pour autant de savoir que le fœtus souffre d'une atrésie de l'œsophage. En effet, l'hydramnios peut être causé par de nombreuses anomalies fœtales.

Lors de l'échographie du deuxième trimestre, il peut arriver, dans une petite proportion des cas, que l'estomac paraisse trop petit. Cette observation peut faire suspecter une atrésie de l'œsophage. Cependant, elle se rencontre aussi dans d'autres circonstances.

Le diagnostic d'atrésie de l'œsophage est donc rarement confirmé avant la naissance (il nécessiterait une IRM du fœtus (imagerie par résonance magnétique nucléaire) qui permet d'étudier les organes avec plus de détails).

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Aux autres membres de la famille ?

La quasi totalité des cas d'atrésie de l'œsophage sont sporadiques, ce qui signifie qu'il n'existe qu'un seul cas dans la famille. Le risque de récurrence, c'est-à-dire le risque qu'un autre enfant soit atteint dans la fratrie est de l'ordre de 1 %. Cependant, lorsque l'atrésié de l'œsophage est associée à d'autres anomalies, une consultation de génétique est nécessaire pour une évaluation plus précise du risque de transmission.

Existe-t-il un traitement curatif pour l'atrésie de l'œsophage ?

Le seul traitement de l'atrésie de l'œsophage est une opération chirurgicale destinée à refermer la fistule trachéo-œsophagienne et à connecter entre elles les deux parties de l'œsophage pour recréer un tube continu. Dès que le diagnostic est fait, l'enfant est transféré dans un service de chirurgie néonatale et de soins intensifs. S'il n'est pas prématuré et qu'il ne présente pas d'infections susceptibles de le fragiliser (comme une pneumonie), il peut être opéré dès les premiers jours suivant sa naissance.

En attendant que l'œsophage soit « réparé », le bébé ne peut pas être nourri normalement (puisque le lait ne peut pas descendre dans l'estomac). Certains bébés doivent donc être alimentés grâce à une gastrostomie, surtout lorsqu'ils sont prématurés et qu'ils ne peuvent pas être opérés rapidement. La gastrostomie consiste à poser un petit tuyau en plastique reliant directement l'estomac à la paroi extérieure du ventre (*figure 3*). Cela permet d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale). Elle est retirée dès que le bébé est capable de s'alimenter par la bouche.

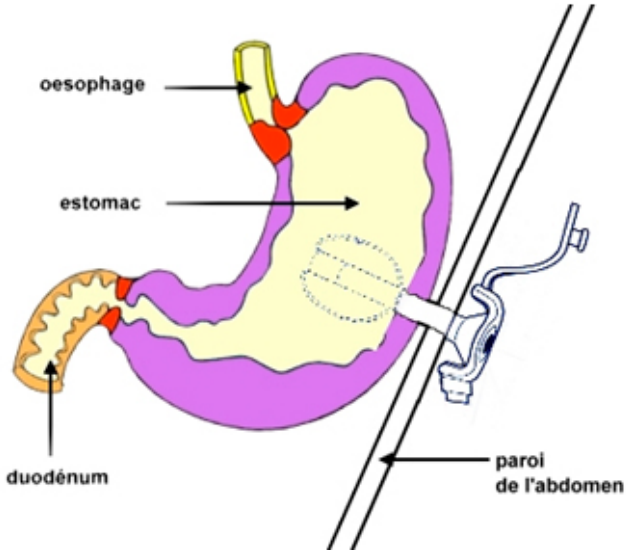


Figure 3
Représentation schématique d'une gastrostomie.
(http://www.afao.asso.fr/accueil.htm)

Déroulement de l'opération chirurgicale

L'opération se fait sous anesthésie générale. Le chirurgien fait une ouverture de quelques centimètres au niveau du côté droit de la poitrine du bébé. La fistule empêchant l'enfant de respirer correctement, elle doit être fermée en priorité.

La reconstitution de l'œsophage (anastomose) peut être effectuée en même temps (*figure 4*), en raccordant les deux extrémités entre elles.

Dans certains cas, lorsque les deux extrémités sont très éloignées l'une de l'autre, la « réparation » de l'œsophage se fait au cours d'une seconde opération, utilisant des techniques chirurgicales particulières. Néanmoins, dans certains cas, il peut être nécessaire de raccorder les deux extrémités en interposant un segment de tube digestif pour faire la jonction. La reconstruction de l'œsophage avec un segment de tube digestif est appelée une plastie. On parle de plastie colique lorsqu'un bout de côlon (gros intestin) a été utilisé et de plastie gastrique quand un bout d'estomac a permis de faire le raccord. La technique est choisie par le chirurgien en fonction de chaque cas, les deux méthodes présentant des avantages et des inconvénients.

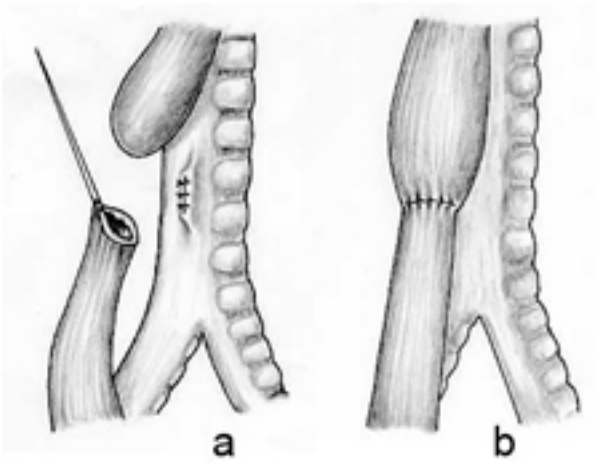


Figure 4
Mode opératoire d'une atrésie de l'œsophage de type III, avec une fistule trachéo-oesophagienne. Le trou dans la trachée est refermé (a), puis les deux extrémités de l'œsophage sont cousues entre elles (b). D'après « Oesophageal atresia », Lewis Spitz, OJRD.

Quels bénéfices attendre de l'opération ? Quels sont les risques ?

L'opération doit être menée par des chirurgiens et anesthésistes spécialistes de la maladie dans un hôpital disposant d'un service de chirurgie pédiatrique.

Ces interventions se déroulent à présent très bien. Cela étant, opérer des bébés si jeunes et qui souffre parfois de malformations multiples n'est pas dénué de risque. Le taux de survie après l'opération dépend directement du poids de naissance et de la présence ou non d'une anomalie cardiaque majeure. Les bébés qui pese plus de 1500g et n'ayant pas de problème cardiaque important ont un taux de survie proche de 100 %. Celui-ci diminue lorsque l'enfant est très prématuré et/ou qu'il présente une malformation grave du cœur.

Le bébé peut commencer à manger normalement environ une semaine après l'opération. La convalescence peut être plus longue chez les prématurés ou en cas d'opération complexe.

En attendant qu'il s'alimente bien, l'enfant est nourri par voie intra-veineuse (nutrition parentérale) ou par gastrostomie (voir le début du chapitre « *le traitement* »).

Quelles sont les complications pouvant survenir dans l'enfance ?

Après l'opération, une radiographie ou une endoscopie sont réalisées régulièrement pour s'assurer que la réparation et la cicatrisation se font bien. L'endoscopie consiste à introduire une caméra (ou endoscope) par la bouche pour visualiser l'intérieur de l'œsophage.

Un examen appelé transit œso-gastro-duodénal (TOGD) peut également être effectué après l'opération. C'est une radiographie qui permet de visualiser le transit (descente des aliments depuis la bouche jusqu'à l'anus) et de s'assurer que la continuité de l'œsophage est bien restaurée. L'enfant doit avaler un liquide un peu épais qui est opaque aux rayons X, ce qui permet de suivre sa progression dans l'œsophage, l'estomac et l'intestin (duodénum) à l'aide de radiographies successives.

Une attention particulière doit être apportée à la croissance (taille et poids) dans la petite enfance et au moment de la puberté.

Difficultés pour avaler

Il est fréquent que les bébés ou les enfants opérés aient du mal à avaler les aliments.

Normalement, l'œsophage « pousse » les aliments dans l'estomac en se contractant.

En cas d'atrésie de l'œsophage, même après reconstitution, celui-ci ne se contracte pas toujours normalement pour faire descendre les aliments, ce qui crée une gêne au moment de la déglutition.

Sténose de l'œsophage

A l'endroit où les extrémités de l'œsophage ont été cousues entre elles, il peut exister dans certains cas un rétrécissement (sténose) (*figure 5*) qui gêne le passage des aliments. On parle de sténose anastomotique (au niveau de l'anastomose). C'est la complication la plus fréquente après l'opération de l'atrésie de l'œsophage. Elle peut survenir quelques mois ou quelques années après l'opération et entraîne ou aggrave les difficultés à avaler. Pour élargir cette zone rétrécie, un ballonnet gonflable (*figure 6*) ou une sonde de dilatation (*figure 7*) est introduit dans l'œsophage et gonflé pour permettre la dilatation de la zone resserrée.

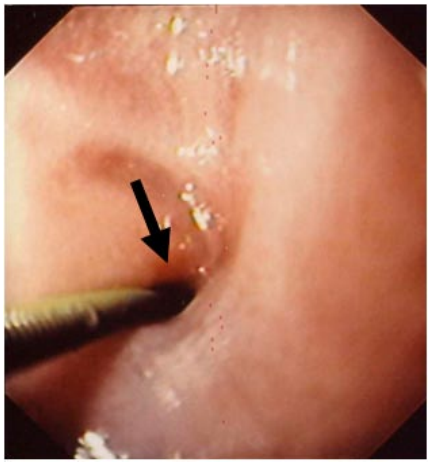


Figure 5
Sténose serrée de l'œsophage (flèche), dans laquelle est introduit un guide métallique (en vert) pour réaliser une dilatation (vue par endoscopie, au niveau de l'anastomose oesophagienne)
Gentillesse du Pr. Gottrand. Tous droits résérvés

Figure 6
Exemple de ballonnet de dilatation utilisé pour dilater la sténose. (http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/Objectifs/publication4/250.htm)

Figure 7
Exemple de sonde de dilatation oesophagienne (sonde de Savary).
Gentillesse du Pr. Gottrand. Tous droits résérvés

Selon le type d'opération réalisé, il peut également arriver que la fistule se reforme entre l'œsophage et la trachée, ce qui nécessite alors une nouvelle opération. Ceci est néanmoins peu fréquent.

Reflux gastro-œsophagien

Environ la moitié des enfants opérés pour une atrésie de l'œsophage développent par la suite un reflux gastro-œsophagien. Cela correspond à la remontée (reflux) du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage, en raison du mauvais fonctionnement de la petite valve située entre l'œsophage et l'estomac (*cardia*). Le reflux entraîne, après les repas, des brûlures avec parfois des régurgitations acides douloureuses. Dans l'atrésie de l'œsophage le reflux peut aussi être responsable d'une sténose au niveau de l'anastomose.

De nombreux médicaments anti-reflux existent : ils sont efficaces chez la moitié des enfants atteints environ.

Parmi les médicaments qui peuvent être administrés, on trouve les agents « prokinétiques » (métoclopramide, domperidone, cisapride) qui sont normalement utilisés contre les vomissements. En « aidant » les aliments à descendre dans l'estomac, ils limitent ainsi le reflux. D'autres médicaments anti-acides et des antagonistes H2 (comme la cimétidine, la ranitidine…), ainsi que des médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, ésomeprazole) peuvent aussi être utilisés. Ils n'ont cependant pas tous obtenu une autorisation de mise sur le marché pour être utilisés chez l'enfant.

Pour limiter le reflux, il est également recommandé de ne pas coucher l'enfant juste après avoir mangé, de faire dormir les enfants sur un lit surélevé au niveau de la tête du lit en posant une cale sous le matelas, par exemple, et de donner plusieurs repas légers plutôt qu'un gros repas.

Dans certains cas, le traitement du reflux par ces médicaments n'est pas efficace. Le recours à une intervention chirurgicale est alors nécessaire. L'opération anti-reflux la plus fréquente est appelée « fundoplicature de Nissen ». Elle consiste à renforcer la « barrière » naturelle qui existe entre l'œsophage et l'estomac (le *cardia*), en créant un manchon autour de l'œsophage avec l'estomac (*figure 8*).

Figure 8
fundoplicature de Nissen.
(http://www.hopital-dcss.org/images/actes/099.gif)

Problèmes respiratoires

Les problèmes respiratoires (toux, bronchites, asthme) sont fréquents chez les enfants opérés. Le reflux peut contribuer à ces troubles, tout comme les sténoses de l'œsophage. Les problèmes respiratoires deviennent moins fréquents lorsque l'enfant grandit.

Problèmes orthopédiques

En raison des anomalies vertébrales parfois observées dans l'atrésie de l'œsophage et des interventions chirurgicales (ouverture du thorax qui peut ensuite perturber la bonne croissance des os du dos et des côtes), une scoliose (déviation de la colonne vertébrale) est parfois observée. Elle nécessite un dépistage et une surveillance, en particulier au moment des périodes de croissance rapide (jusque l'âge de 4 ans, puis au moment de la puberté). Des traitements existent : la kinésithérapie, la rééducation, le port d'un corset, et dans certains cas la chirurgie.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

S'il existe des malformations associées à l'atrésie de l'œsophage, celles-ci doivent bien évidemment être prises en charge. Certaines anomalies nécessitent une opération, comme les malformations cardiaques importantes ou les imperforations anales, par exemple.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Pour les parents, l'annonce du diagnostic à la naissance est traumatisante, d'autant que leur nouveau-né est immédiatement transféré dans une unité de soins intensifs, qu'il doit être opéré, qu'il ne peut pas être nourri normalement... Il s'agit évidemment d'une situation déchirante et très angoissante. Si l'atrésie de l'œsophage s'opère bien, les malformations associées peuvent toutefois être sévères et constituer autant de chocs pour les parents si rien n'avait été décelé à l'échographie prénatale.

A la maternité, les parents peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique qui est généralement proposé d'emblée par l'équipe médicale.

Par la suite, des complications peuvent survenir chez les enfants opérés, notamment des difficultés d'alimentation et donc de croissance qui peuvent constituer une source d'angoisse. En fonction des complications et des éventuelles anomalies associées, les hospitalisations peuvent être fréquentes pendant la première année et sont particulièrement éprouvantes.

Pour les parents, il peut être difficile d'apprendre à prendre soin de son enfant sans le surprotéger et à gérer le sentiment de culpabilité ou même de jalousie que peuvent ressentir les frères et sœurs de l'enfant malade. La famille ne doit donc pas hésiter à se faire aider par un psychologue.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant ?

Les enfants sont privés dès la naissance d'une alimentation normale qui permet de développer leurs sens. Néanmoins, même avec une alimentation difficile, un lien fort peut se créer avec la mère : odeur de la mère, voix, contact physique, jeux, toucher...

La présence et la participation des parents au moment des soins à l'hôpital sont primordiales pour éviter d'éventuelles difficultés et limiter le sentiment d'angoisse que les bébés

pourraient développer vis-à-vis de la nourriture.

Par la suite, les enfants peuvent présenter des troubles alimentaires persistants : refus, vomissements, pleurs au moment des repas. Avant de les attribuer à un éventuel traumatisme psychologique, il est important de s'assurer que ces troubles ne sont pas dus à un problème mécanique (sténose, petit estomac, fistule qui se reforme) ou à des troubles physiologiques (mauvais contrôle de la déglutition, reflux douloureux avec inflammation de l'œsophage, passage trop rapide des aliments de l'estomac à l'intestin, mauvaise motilité de l'œsophage) qui sont souvent difficiles à détecter.

Pour faciliter la digestion, les enfants doivent manger en petites quantités. Les médecins et les nutritionnistes apportent les conseils nécessaires pour adapter l'alimentation de l'enfant au mieux et pour l'aider à apprécier la nourriture (participation à la préparation des repas, plats ludiques et variés...).

Comment faire suivre son enfant ?

Les enfants qui ont une atrésie de l'œsophage sont suivis dans des consultations spécialisées en gastro-entérologie pédiatrique ou en chirurgie pédiatrique.

Un suivi par des cardiologues et/ou des pneumologues pédiatres est également nécessaire dans certains cas. En fonction des anomalies associées, d'autres médecins spécialistes devront participer au suivi (orthopédistes, généticiens...).

Les coordonnées sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est important de prévenir l'équipe soignante que l'enfant a été opéré d'une atrésie de l'œsophage. Il faut également dire quels sont les éventuels traitements en cours et leurs doses.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

Pour les parents, apprendre dès la naissance de leur enfant que celui-ci a une atrésie de l'œsophage et qu'il doit être opéré en urgence est un choc important. Les bébés, surtout s'ils sont prématurés, sont très fragiles et peuvent développer des infections pulmonaires retarde l'opération et complique leur état de santé. Cependant, dans la grande majorité des cas, l'opération se passe bien et permet à l'enfant de s'alimenter et de vivre normalement, même si parfois des complications subsistent (reflux, difficultés à avaler, etc.), qui peuvent avoir des répercussions sur la qualité de vie. Un suivi régulier est nécessaire dans l'enfance et à l'âge adulte pour s'assurer qu'il n'y a pas de sténose ou de récidive de la fistule, que l'enfant grandit et grossit bien, que l'œsophage cicatrise bien...

En fait, la sévérité de la maladie dépend principalement de la présence ou non d'anomalies associées et surtout d'anomalies cardiaques graves.

Le retentissement sur la vie quotidienne est donc très variable selon les cas.

Pendant les premiers mois après la naissance, les parents (ou l'un d'eux) ont souvent besoin de cesser leur activité professionnelle pour s'occuper de l'enfant, notamment en cas d'hospitalisation de longue durée. La vie quotidienne et familiale s'en trouve donc souvent bouleversée pendant cette période.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches portent principalement sur la découverte de la ou des cause(s) de l'atrésie de l'œsophage. Grâce à l'utilisation de souris qui présente la même anomalie, des suppositions ont pu être faites sur le rôle de certains gènes dans la maladie (par exemple le gène *Sonic hedgehog*). Des recherches sont aussi effectuées afin de trouver des solutions alternatives aux dilatations qui ne donnent pas toujours des résultats satisfaisants en cas de sténose de l'anastomose.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Dès le diagnostic, il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives, notamment pour obtenir des allocations de présence parentale si l'un des parents doit cesser son activité. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits.

L'opération est prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. En cas d'anomalies graves associées, les familles peuvent, dans certaines situations, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants handicapés en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Frédéric Gottrand

Centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'oesophage
CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Française de l'atrésie de l'œsophage

L'atrophie multisystématisée

Dégénérescence striatonigrique
Atrophie olivopontocérébelleuse
Syndrome de Shy-Drager
Parkinson Plus

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'atrophie multisystématisée. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'atrophie multisystématisée?

Il s'agit d'une maladie débutant à l'âge adulte, caractérisée par un syndrome parkinsonien (lenteur, rigidité, tremblement), une ataxie (déséquilibre, maladresse), des problèmes de régulation de la pression sanguine (hypotension orthostatique) ou du système urinaire et génital (troubles de l'érection). N'importe quelle combinaison de ces symptômes est possible.

C'est une maladie très invalidante résultant d'une perte de neurones (maladie neurodégénérative), et qui réduit l'espérance de vie des personnes atteintes.

Cette maladie rare est connue sous de nombreuses appellations : syndrome de Shy-Drager, dégénérescence striatonigrique, atrophie olivopontocérébelleuse... En fait, tous ces termes correspondent à différentes expressions cliniques d'une même affection, l'atrophie multisystématisée ou MSA (d'après le terme anglais Multiple System Atrophy).

Le terme de « Parkinson plus » est parfois employé, parce que certains symptômes évoquent une maladie de Parkinson.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence de cette maladie (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est estimée de 1/50 000 à 1/10 000. Cette prévalence s'accroît avec l'âge. Cependant, comme le diagnostic est difficile à faire, il est probable que la maladie touche en réalité plus de personnes.

Qui peut en être atteint ?

L'atrophie multisystématisée (AMS) atteint légèrement plus d'hommes que de femmes, quelle que soit leur origine géographique. Cette différence s'explique peut-être par le fait que les hommes consultent plus facilement en début de maladie, en raison des troubles de l'érection.

La maladie survient pour la majorité des cas entre 50 et 70 ans (mais peut apparaître dès 30 ans et jusqu'à 80 ans).

A quoi est-elle due ?

L'AMS est due à une perte progressive de cellules nerveuses (neurones) dans plusieurs zones du cerveau (d'où le nom « multisystématisée »). La cause exacte de cette dégénérescence cellulaire est inconnue. Elle pourrait être liée à une exposition à des substances toxiques de l'environnement (aucune d'elles n'ayant fait à ce jour la preuve de son implication) et/ou à des mécanismes inflammatoires. Pour l'instant, aucune origine génétique ou prédisposition familiale n'a été trouvée. De même, aucune origine infectieuse (virus ou bactérie) n'a pu être démontrée.

Parallèlement à la perte des neurones, l'accumulation anormale d'une protéine (l'alpha-synucléine) se produit à l'intérieur de certaines cellules du cerveau qui « soutiennent » les neurones (appelées oligodendrocytes). Cette accumulation est nocive pour les cellules. La présence de ces inclusions anormales, appelées « inclusions cytoplasmiques oligodendrogliales », est assez caractéristique de la maladie, mais ne peut être détectée qu'à l'autopsie.

Est-elle contagieuse ?

L'AMS n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre.

Les troubles urinaires, l'impuissance, et les problèmes de pression artérielle (liés à l'atteinte du système nerveux autonome, voir plus loin) constituent fréquemment les premiers signes de la maladie et peuvent être très invalidants.

Par la suite, les signes faisant penser à une maladie de Parkinson, tels que la rigidité, la lenteur des mouvements, l'apparition d'un tremblement, sont généralement au premier plan. Ils concernent 90% des malades.

L'incoordination motrice, les troubles de l'équilibre et de la marche (signes dits « cérébelleux », voir plus loin) sont quant à eux observés chez la moitié des patients, mais sont moins fréquemment présents au début de la maladie.

Lors de l'évolution de la maladie, l'ensemble des symptômes apparaît de façon plus ou moins marquée. Fatigue et faiblesse générale sont quasiment systématiques.

Au cours de l'AMS, certaines manifestations peuvent prédominer : on parle d'AMS de forme P (parkinsonienne), appelée autrefois dégénérescence striatonigrique, quand les signes parkinsoniens initient et dominent la maladie (80% des cas), et d'AMS de forme C (cérébelleuse), anciennement atrophie olivopontocérébélleuse, quand les signes cérébelleux prédominent (20% des cas).

Enfin quand ce sont les troubles urinaires ou de tension qui sont les plus importants, c'est le terme de « syndrome de Shy-Drager » qui est parfois employé. Ce dernier est toutefois de moins en moins utilisé par les neurologues.

- **L'atteinte du système nerveux autonome ou dysautonomie**

Le système nerveux autonome permet de contrôler les fonctions « automatiques » (ou vé-

gétatives, c'est-à-dire non volontaires) du corps, comme la régulation de la température, la pression sanguine, le fonctionnement de la vessie et du tube digestif, la sudation, etc.

Dans l'AMS, le système nerveux autonome est affecté dans la quasi-totalité des cas, ce qui perturbe de nombreuses fonctions.

Le signe le plus caractéristique de l'AMS est l'hypotension orthostatique. Elle est définie par une baisse brutale de la tension artérielle lors du passage de la position couchée à la position debout. Cette baisse est due à une anomalie du réflexe naturel d'adaptation de la pression sanguine, et peut se traduire par des troubles visuels (vision double ou floue), des vertiges et même par une perte de connaissance avec chute. Elle est donc très gênante.

La fréquence du rythme cardiaque étant elle aussi contrôlée par le système nerveux autonome, les troubles du rythme sont fréquents et peuvent parfois être dangereux.

Par ailleurs, les malades produisent moins de sueur, moins de larmes, et moins de salive. Ils ne supportent donc pas bien la chaleur, et ont souvent la bouche et les yeux secs.

De la même manière, les réflexes des systèmes urinaire et digestif ne fonctionnent plus correctement, ce qui engendre de nombreux problèmes : incontinence urinaire ou fécale, ou au contraire difficultés à uriner, constipation importante ou diarrhée... Chez les hommes, les problèmes érectiles sont fréquents, et constituent même souvent le premier symptôme de l'AMS.

La déglutition, en partie contrôlée par le système nerveux autonome, peut aussi devenir problématique. Lors des repas, le malade peut faire une fausse route alimentaire : il risque d'avaler « de travers » et de provoquer le passage de la boisson ou des aliments dans les voies respiratoires (trachée).

En outre, des troubles du sommeil peuvent apparaître de manière précoce. Certains malades sont agités, crient ou ont des difficultés respiratoires au cours de leur sommeil, entraînant des ronflements et parfois des apnées du sommeil importantes (le malade « oublie » de respirer pendant quelques secondes). Un bruit aigu et sifflant (stridor) peut accompagner chaque mouvement respiratoire, traduisant l'obstruction des voies respiratoires.

- **Le syndrome parkinsonien**

La plupart du temps (dans les formes P), le « syndrome parkinsonien » est au premier plan et l'AMS ressemble à une maladie de Parkinson (d'où le terme « Parkinson plus » parfois employé comme synonyme). Le syndrome parkinsonien est caractérisé par une lenteur et une réduction de l'amplitude des gestes (bradykinésie ou akinésie), un retard à l'initiation et à l'exécution des mouvements, et un tremblement de repos disparaissant ou s'atténuant considérablement lors du mouvement volontaire et du sommeil. De plus, les articulations, les membres et la colonne vertébrale présentent une rigidité anormale : les membres ont tendance à rester dans la position qu'on leur impose (ils ne se relâchent pas). Involontairement, le malade « résiste » au mouvement lorsqu'on bouge son poignet par exemple.

La marche et l'élocution deviennent lentes et difficiles. Les malades ont tendance à faire des petits pas pour garder l'équilibre.

Le syndrome parkinsonien finit par toucher plus de 90% des personnes atteintes d'AMS.

- **Les signes cérébelleux**

Les signes cérébelleux représentent la troisième manifestation clinique de l'AMS.

Ils correspondent à une incoordination des mouvements, se traduisant pas une démarche ti-

tubante et instable (comme si le malade était ivre), une maladresse des membres supérieurs et un tremblement. Des mouvements involontaires et saccadés des yeux, de faible amplitude, la présence de « battements » horizontaux (nystagmus), sont également courants.

Selon les zones du cerveau qui sont endommagées, les personnes atteintes d'AMS peuvent également présenter des troubles de la parole (dysarthrie) : difficultés d'articulation, rythme saccadé, voix grinçante ou assourdie… L'entourage a parfois l'impression que le malade refuse de parler (on parle de mutisme) : en fait, il y a un défaut de coordination des muscles de la respiration et de la parole, ce qui rend la communication très difficile.

En règle générale, les capacités intellectuelles ne sont pas altérées par la maladie, à l'exception des phases très tardives. Il n'y a pas de démence à proprement parler. Cependant, au cours de l'évolution, certaines personnes subissent une perte non négligeable des fonctions mentales, avec problèmes de mémoire, de raisonnement, de jugement… Les malades peuvent être confus, ne plus savoir s'orienter dans le temps ou l'espace, voir leur vigilance et leur capacité de perception diminuer.

Comment expliquer les symptômes ?

L'AMS est une maladie due à la mort des neurones dans certaines régions du cerveau. On parle « d'atrophie » parce que la dégénérescence neuronale entraîne une petite diminution de la masse du cerveau. Cette atrophie est « multisystématisée » parce qu'elle concerne plusieurs zones cérébrales, et donc plusieurs systèmes.

Les symptômes évoluent au fur et à mesure de l'aggravation de l'atteinte neuronale et ils sont fonction des zones touchées. C'est parce que les régions atteintes diffèrent d'un malade à l'autre qu'il existe une variabilité considérable des symptômes. En effet, chaque foyer de destruction neuronale est responsable d'un certain type de symptômes : problèmes de motricité, troubles de l'équilibre, hypotension, troubles érectiles ou urinaires, troubles de la parole, etc… La gêne respiratoire et le stridor nocturnes, par exemple, sont dus au contrôle anormal des muscles des voies aériennes.

Quelle est son évolution ?

L'AMS est une maladie neurodégénérative, ce qui signifie que le processus de destruction des neurones se poursuit tout au long de la maladie et est inéluctable. Il s'agit donc d'une maladie qui devient rapidement handicapante (au niveau moteur notamment) : au bout de 5 ans, au moins la moitié des patients a recours à un fauteuil roulant. Cette affection réduit l'espérance de vie : après le début de la maladie, la survie est d'environ 10 ans. Les problèmes de respiration (stridor, pneumonies liées à des fausses routes) ou les arrêts cardiaques (mort subite) sont les causes fréquentes de décès.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Il n'y a pas de test spécifique permettant de diagnostiquer la maladie, et le médecin se base sur les signes cliniques tout en éliminant les maladies ressemblantes, avant de pouvoir confirmer le diagnostic d'AMS.

Très souvent, l'AMS se présente au début comme une maladie de Parkinson. Cependant, la présence de signes cliniques ne correspondant pas à la maladie de Parkinson permet au

neurologue d'envisager le diagnostic d'AMS.

En particulier, les signes de dysfonctionnement urinaire ou érectile (atteinte du système nerveux autonome) sont rarement présents en début de maladie de Parkinson, alors qu'ils sont très importants dans le cas de l'AMS. De même, les troubles précoces de la tension artérielle ne sont pas caractéristiques du Parkinson.

Les difficultés à parler et à avaler, ainsi qu'à maintenir son équilibre, ne surviennent pas non plus si rapidement en cas de maladie de Parkinson.

Enfin, lorsque les signes cérébelleux sont plus importants que le syndrome parkinsonien, leur association quasi systématique à des troubles importants du système autonome évoque le diagnostic d'AMS de forme cérébelleuse.

En réalité, le seul moyen d'être certain du diagnostic serait de pouvoir mettre en évidence les zones de dégénérescence et les inclusions d'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes du cerveau.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La distinction entre la maladie de Parkinson et l'AMS de type Parkinson est difficile à faire.

Le fait que des signes survenant généralement à un stade avancé de Parkinson (hypotension orthostatique, troubles urinaires, chutes, troubles du langage...) soient présents de manière précoce en cas d'AMS est un bon critère diagnostique. De même, l'absence ou la faible réponse à la levodopa (traitement anti-parkinsonien) permet généralement de distinguer AMS et maladie de Parkinson.

Différences entre l'AMS et la maladie de Parkinson		
Caractéristique	**AMS**	**Maladie de Parkinson**
Réponse au traitement dopaminergique (levodopa)	Faible ou de courte durée	Bonne réponse
Progression des symptômes et du handicap moteur	Rapide	Lente
Troubles de l'équilibre et chutes	Précoces	Tardifs
Dysautonomie : problèmes urinaires, digestifs, hypotension orthostatique	Importants et précoces	Moins marqués et tardifs
Inclusions cytoplasmiques	Inclusions dans les cellules gliales et certains neurones	Absentes (mais présence d'inclusions de type « corps de Lewy » dans certains neurones)

En outre, l'AMS peut aussi être confondue avec une autre maladie faisant partie des syndromes parkinsoniens « plus» : la paralysie supranucléaire progressive, aussi appelée syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. Si le manque de coordination, la raideur des membres et la lenteur des mouvements sont aussi présents dans cette maladie, elle se distingue par une impossibilité d'effectuer certains mouvements avec l'œil (regarder de haut en bas notamment) et des troubles cognitifs plus prononcés.

Des techniques élaborées, dont la scintigraphie cérébrale (ou SPECT en anglais pour single photon emission computed tomography), peuvent permettre d'éliminer la maladie de Parkinson et de différencier la paralysie supranucléaire progressive de l'AMS.

Une autre maladie neurodégénérative, la dégénérescence corticobasale, peut être confondue avec l'AMS. Mais les personnes atteintes de cette maladie ont des difficultés à reproduire certains gestes familiers (comme se brosser les dents), ont une perte sensorielle sévère, et souffrent du syndrome du membre étranger : un bras ou une main devient incontrôlable, bouge et attrape même des objets involontairement. Il s'agit de plus d'une affection très asymétrique au début, ce qui est un critère de différenciation supplémentaire.

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

L'IRM cérébrale (imagerie par résonance magnétique) peut être un examen utile. Elle permet de détecter des anomalies dans certaines parties du cerveau, en particulier le rétrécissement (l'atrophie) des zones atteintes. Parfois, l'IRM peut aider à distinguer l'AMS d'une maladie de Parkinson ou d'une paralysie supranucléaire progressive. Certains signes sont même typiques de l'AMS, mais ne sont pas présents chez tous les patients. D'ailleurs, dans 20% des cas, il n'y a pas d'anomalie cérébrale décelable à l'IRM. Dans tous les cas cependant, l'IRM permettra au médecin d'éliminer certaines pathologies ressemblantes : son rôle diagnostique est donc non négligeable.

L'évaluation de l'hypotension orthostatique est un indice supplémentaire pour différencier l'AMS de la maladie de Parkinson. Pour ce faire, le malade est allongé sur une table basculante : son cœur et sa tension sont sous surveillance électronique. Cet examen, appelé « tilt test », montre le défaut de contrôle de la pression sanguine, qui est élevée en position allongée et qui chute brusquement dès que le malade se redresse.

L'étude de la fonction urinaire peut également être utile au diagnostic. Les tests « urodynamiques » mettent en évidence l'impossibilité de vidanger complètement sa vessie (rétention d'urine) ainsi qu'une diminution de la pression dans l'urètre (canal de sortie de l'urine).

L'incontinence urinaire et/ou fécale par faiblesse des sphincters (muscles contrôlant la fermeture des orifices) étant un des symptômes possibles, un électromyogramme du sphincter anal peut aussi être réalisé. Ce test peut aussi permettre de faire la différence avec une maladie de Parkinson accompagnée de troubles urinaires mais pour laquelle il n'y a pas d'insuffisance des sphincters.

Des tests explorant la régulation de la fonction cardiovasculaire et la sudation, dépendant elles aussi du système nerveux autonome, peuvent être effectués pour évaluer l'ampleur de l'atteinte.

S'il existe des troubles marqués du sommeil, un enregistrement du sommeil et de la respiration nocturne peut être réalisé (polysomnographie).

En cas de stridor, un examen du larynx et des cordes vocales (laryngoscopie) est indiqué.

Enfin, l'analyse des mouvements oculaires par « oculographie » apporte parfois des arguments supplémentaires au diagnostic.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, on ne peut pas dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a pu mettre en évidence l'existence d'une cause génétique de l'AMS. Il n'y a donc pas de risque de transmission de la maladie aux enfants.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour l'atrophie multisystématisée ?

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir de cette maladie. Certains médicaments peuvent toutefois atténuer les symptômes, et des mesures non médicamenteuses peuvent être mises en place pour soulager les malades.

Un traitement peut notamment être instauré pour lutter contre les troubles moteurs et l'hypotension orthostatique, ainsi que contre l'incontinence urinaire, la constipation et les troubles de l'érection.

Les médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson (la lévodopa, les agonistes dopaminergiques, etc) ont une efficacité (souvent partielle) chez environ un tiers des patients au début de la maladie, mais de façon transitoire et à des doses plus élevées que dans la maladie de Parkinson. Chez ces patients, un tel traitement permet de diminuer un peu l'akinésie (lenteur et difficulté d'exécution des mouvements) et la rigidité. Il est souvent entrepris à titre d'essai et à forte dose.

La fludrocortisone ou la midodrine peuvent être utilisées pour corriger l'hypotension orthostatique, empêchant la pression sanguine de trop diminuer lorsque le malade se lève.

Ces traitements sont parfois responsables d'une élévation excessive de la tension artérielle au coucher (et la nuit), ce qui peut nécessiter la prise d'un traitement anti-hypertenseur nocturne.

Par ailleurs, ils doivent être accompagnés de mesures non médicamenteuses (bas de contention, élévation de la tête du lit, se lever lentement, éviter de rester allongé trop longtemps...).

Les troubles urinaires (incontinence ou difficultés à uriner) peuvent être traités par des médicaments qui diminuent l'hyperactivité de la vessie (anticholinergiques) ou qui agissent sur la force du muscle de la vessie ou des sphincters (alpha-bloquants). Ils ne sont prescrits généralement qu'après un bilan urodynamique précis. Le but du traitement est d'éviter au maximum la stagnation des urines dans la vessie et donc le risque d'infection. Parfois, une sonde urinaire (tube souple inséré dans l'urètre permettant de drainer la vessie) peut être nécessaire pour aider à vider la vessie, de manière intermittente ou permanente.

Des médicaments ou des injections locales peuvent être utiles pour traiter les troubles de

l'érection. La constipation pouvant être sévère, des médicaments ou suppositoires laxatifs peuvent aussi être utilisés ainsi que des massages abdominaux.

Par ailleurs, l'altération de la fonction respiratoire doit être prévenue par une bonne prise en charge des troubles de la déglutition. En effet, les fausses routes à répétition (passage des aliments dans les voies aériennes) peuvent entraîner des infections respiratoires. Une gastrostomie peut parfois être proposée au malade pour lui permettre de s'alimenter sans risque : cette intervention consiste à poser un petit tuyau plastique reliant directement l'estomac à la paroi extérieure du ventre. Elle a pour but de mettre en place une sonde qui permettra d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale).

Afin de réduire les complications cardiovasculaires et pulmonaires dues à l'apnée du sommeil et/ou du stridor, l'utilisation d'appareils de ventilation peut être recommandée durant la nuit.

Dans certains cas de gêne respiratoire intense (stridor important), une trachéotomie peut être proposée : il s'agit d'une opération consistant à créer un orifice dans la trachée pour faciliter la respiration. La trachéotomie n'est pas une opération anodine. Cette proposition, tout comme la gastrostomie, doit être discutée avec le corps médical et l'entourage pour permettre au malade de mesurer toutes les conséquences de son choix, et de donner des instructions claires à ses proches (est-il d'accord ou non pour qu'une trachéotomie soit réalisée en cas d'urgence ?).

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Pour les personnes atteintes d'atrophie multisystématisée, la prise en charge non médicamenteuse s'avère souvent utile.

En cas d'altération de la fonction respiratoire, des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons destinée à « drainer » les sécrétions bronchiques, doivent être mises en place. Elles sont réalisées au début par un kinésithérapeute, mais le malade et sa famille peuvent apprendre à les pratiquer.

De plus, par les massages, exercices, mouvements dans l'eau, la physiothérapie et la médecine de réadaptation permettent de maintenir l'autonomie et la mobilité le plus longtemps possible. L'utilisation d'appareils pour aider à la marche est également utile.

Quant à l'hypotension orthostatique, des mesures simples peuvent permettre de la limiter et d'éviter les vertiges trop brutaux et les pertes de connaissance. Il est par exemple recommandé de dormir avec la tête surélevée (angle d'environ 30°), de porter des bas de contention, ou encore de s'accroupir ou de mettre un pied sur une chaise pour éviter les étourdissements, et d'éviter l'exposition à la chaleur et les repas trop riches en sucre ou en alcool.

Enfin, une thérapie du langage encadrée par un orthophoniste permet de préserver au mieux l'usage de la parole mais aussi de prévenir les troubles de la déglutition et donc de sécuriser les repas. L'ergothérapie permet d'adapter le lieu de vie au handicap.

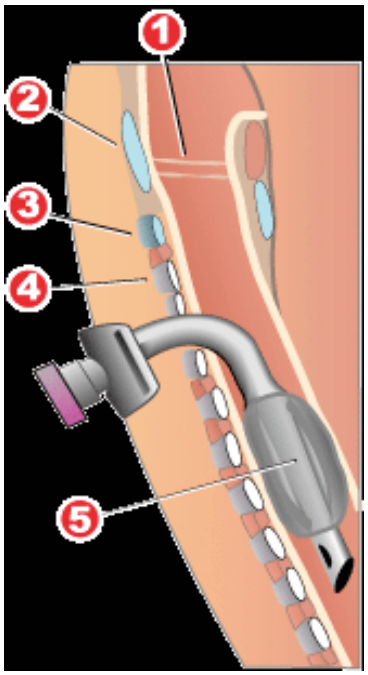
Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Si une sonde urinaire est posée temporairement ou en permanence, un apprentissage à son utilisation et à son entretien, notamment pour éviter le risque d'infection, sera nécessaire,

avec l'assistance d'une infirmière à domicile.

La pose d'une gastrostomie impose également des mesures pour adapter la composition et la consistance des aliments mixés ou des préparations spéciales à faire passer par la sonde. Des mesures visant à minimiser le risque d'infection sont également nécessaires.

Si une trachéotomie est réalisée, l'adaptation du malade et de son entourage peut nécessiter du temps. En effet, cette opération est impressionnante, puisqu'il s'agit d'un véritable « trou » dans la gorge. Le malade aura notamment des difficultés à avaler (surtout les premiers jours) et à parler : l'air ne passe plus par le larynx et donc ne fait plus vibrer les cordes vocales (il sort directement par l'orifice de trachéotomie). Pour parler, il faut interrompre la sortie d'air avec un bouchon spécial et cela nécessite un apprentissage, au même titre que les règles d'hygiène à respecter. Sur le plan psychologique, la trachéotomie est souvent mal vécue, le regard des autres étant parfois difficile à supporter. Le port d'un foulard ou d'un col montant peut toutefois rendre l'ouverture plus discrète.



http://en.wikipedia.org/wiki/Tracheotomy

Trachéotomie :
1 – cordes vocales et trachée
2 - cartilage thyroïde
3 - cartilage cricoïde
4 – cartilages de la trachée
5 – ballon de fixation de la canule (tube)

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Quelles que soient les mesures entreprises pour diminuer les symptômes du malade, l'évolution de l'atrophie multisystématisée est telle que la dégénérescence neuronale est inévitable.

Cependant, l'encadrement et le soutien au malade, notamment par les thérapies physiques, permettent de maximiser l'utilisation de la fonction motrice.

Les différents médicaments peuvent rendre certains aspects de la maladie moins difficiles à vivre (notamment en atténuant les problèmes urinaires).

Quant à la levodopa, elle a un effet sur les signes parkinsoniens chez 30% des malades, mais de courte durée. Au bout de 5 ans, 95% d'entre eux deviennent résistants au médicament. Le traitement peut donc être remis en question au bout d'un certain temps, surtout s'il est inefficace ou mal supporté, mais ne doit pas être arrêté brutalement (ce qui risquerait d'aggraver précipitamment la maladie).

Quels sont les risques des traitements ?

Certains médicaments à visée cardio-vasculaire, urinaire ou anti-parkinsonienne peuvent aggraver l'hypotension orthostatique.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

L'annonce du diagnostic, et donc de la sévérité du pronostic, est un moment extrêmement difficile, où se mêlent sentiments d'impuissance, d'injustice et de désespoir. L'AMS s'accompagne généralement de symptômes dépressifs, surtout dans la forme parkinsonienne.

Il apparaît nécessaire que le malade et sa famille soient soutenus psychologiquement et accompagnés dans toutes les décisions difficiles à prendre.

Le cas échéant, des antidépresseurs peuvent être prescrits pour aider le malade.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Plusieurs mesures simples peuvent être prises pour soulager les symptômes. Votre médecin peut vous conseiller de suivre des mesures diététiques (comme une bonne hydratation) pour éviter une baisse trop importante de la pression sanguine.

La consommation d'aliments riches en fibres peut limiter la constipation. Il est aussi recommandé de manger de petites quantités en plusieurs fois plutôt que de faire de gros repas, et d'éviter l'alcool.

Quelques exercices à faire seul (mais mis en place par le kinésithérapeute) peuvent aider à maintenir la posture et à réduire les troubles moteurs.

Comment se faire suivre ?

Des consultations régulières chez un neurologue permettent d'établir un bilan de l'évolution de la maladie. La prise en charge physique (physiothérapeute ou kinésithérapeute, orthophoniste, etc) doit également être régulière pour soulager le malade.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler le traitement en cours pour éviter les interactions médicamenteuses, et faire part du diagnostic aux médecins.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut malheureusement ni prévenir cette maladie ni stopper son évolution.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

Etre atteint d'une maladie neurodégénérative est extrêmement difficile, puisque l'organisme se dégrade peu à peu de manière inexorable. Pour le malade, la sensation d'être une charge pour l'entourage et le fait de devenir peu à peu dépendant est très pénible à vivre.

Pour les proches, le sentiment d'impuissance et de détresse est également pesant.

La prise en charge physique est capitale car elle permet de maintenir une qualité de vie «acceptable» en prévenant les complications, en aidant à conserver une respiration efficace et surtout en préservant la communication.

Le soutien de l'entourage et des aidants est également primordial pour rassurer le malade et l'accompagner le mieux possible. Cependant, des périodes de « répit » pour les accompagnants doivent parfois être aménagées pour les soulager.

L'aménagement des conditions de vie ou d'emploi nécessitent parfois l'intervention d'une assistante sociale et/ou d'un ergothérapeute.

De manière générale, les mesures palliatives comme la gastrostomie, la sonde urinaire, la ventilation mécanique ou la trachéotomie doivent être évoquées posément et examinées en détail par le malade, la famille et les soignants. Il est préférable de prendre une décision dès que possible, avant qu'une intervention d'urgence soit nécessaire et qu'une réponse doive être donnée précipitamment.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

L'objectif principal de la recherche est de comprendre ce qui déclenche la maladie et quel est le processus de dégradation neuronale. Tant que le mécanisme de la maladie ne sera pas élucidé, l'élaboration d'un traitement restera difficile. Cependant, des stratégies thérapeutiques visant à protéger les neurones sont à l'étude sur des modèles animaux. Un essai thérapeutique testant le rôle neuroprotecteur du riluzole (déjà utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique) est en cours d'analyse. Les premiers résultats sur le syndrome parkinsonien sont décevants, mais les recherches se poursuivent pour évaluer les effets à long terme de cette molécule sur la maladie.

En outre, une nouvelle méthode (appelée test de réponse de l'hormone de croissance après administration d'arginine) vient de faire ses preuves pour aider à distinguer maladie de Parkinson et AMS. Elle pourrait être utilisée en clinique dans un avenir proche.

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

Comment connaître les droits (remboursements, discrimination, aides...) en rapport avec cette maladie ? Comment s'orienter dans les démarches sur le plan social ?

En France, les personnes souffrant d'une AMS bénéficient d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux.

Le dossier de demande de reconnaissance d'affection longue durée (« ALD », impliquant une prise en charge à 100%) doit être constitué par le médecin traitant, avec éventuellement

l'appui du neurologue suivant le malade, pour établilr le protocole de soins.

Les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi leur être allouée. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Olivier Rascol

Centre de Référence de l'Atrophie Multisystématisée
CHU, Toulouse

Professeur François Tison

Service de Neurologie
Hôpital Haut-Lévêque, Pessac

Association
AMS-ARAMISE

L'hémochromatose

Hémochromatose héréditaire

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'hémochromatose. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'hémochromatose ?

L'hémochromatose est une maladie génétique due à une absorption intestinale excessive de fer avec pour conséquence le dépôt de cet élément au niveau de différents organes tels que le foie, le cœur et la peau. On l'appelle également hémochromatose génétique ou hémochromatose héréditaire.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

L'hémochromatose n'est pas une maladie rare si l'on considère qu'environ 1 personne sur 300 est porteuse de l'anomalie génétique (mutation génétique à l'état homozygote,voir plus loin), profil qui prédispose à l'apparition de la maladie. Mais le degré d'expression clinique de cette anomalie (sa pénétrance) est variable, en sorte que les formes sévères d'hémochromatose génétique correspondent à une situation rare par rapport à la fréquence des formes plus modérées.

Qui peut en être atteint?

L'homme est plus souvent atteint que la femme dans une proportion de 3 hommes pour 1 femme. Les symptômes apparaissent le plus souvent après 40 ans mais des formes d'hémochromatose juvénile peuvent débuter entre 5 et 30 ans.

Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La prévalence de l'hémochromatose génétique (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment donné) varie considérablement d'une région à l'autre du monde. En France, on estime qu'elle touche 1/200 à 1/1000 personnes selon les régions, la Bretagne et le département du Gard étant les plus fortement touchés. Aux Etats-Unis, elle touche 1/200 à 1/500 personnes. Dans le nord de l'Europe, elle concerne 1/200 à 1/300 personnes. L'hémochromatose HFE (voir plus loin) n'existe pas dans les

populations du sud-est asiatique et noires.

Quelles sont les causes de l'hémochromatose ?

L'hémochromatose est une maladie génétique due à l'altération (mutation) d'un ou de plusieurs gènes. Il existe plusieurs types d'hémochromatose selon la mutation en cause. Les différentes mutations se répartissent différemment dans le monde et semblent correspondre à des profils cliniques (manifestations et gravité) différents de la maladie.

La forme la plus fréquente de la maladie est l'hémochromatose héréditaire HFE (ou de type 1). Elle est due à une mutation d'un gène situé sur le chromosome 6, le gène *HFE*. Deux types d'altérations existent : la mutation C282Y et la mutation H63D.

D'autres formes moins fréquentes d'hémochromatose existent. L'hémochromatose juvénile, ou hémochromatose de type 2, plus rare, est due soit à une mutation sur le chromosome 1 (hémochromatose juvénile type 2A) soit à celle du gène de l'hepcidine (protéine active sur le métabolisme du fer récemment découverte) sur le chromosome 19 (hémochromatose juvénile type 2B). L'hémochromatose de type 3 résulte d'une mutation du gène du récepteur 2 de la transferrine (TFR2) au niveau du chromosome 7. L'hémochromatose de type 4 est due à une mutation du gène codant pour la ferroportine sur le chromosome 2.

Est-elle héréditaire?

Oui, l'hémochromatose est une maladie héréditaire.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

L'hémochromatose familiale est une maladie progressive qui évolue lentement dans le temps. Elle passe par quatre étapes :

- Au début, entre 0 et 20 ans, il y a une accumulation progressive de fer dans l'organisme qui n'est pas très importante et qui ne donne pas de symptômes.

- Après, il existe une véritable surcharge de fer, mais qui ne donne toujours pas de symptômes. Cette deuxième étape intervient entre l'âge de 20 et 40 ans environ. Si la maladie n'est pas décelée avant et si elle n'est pas traitée, elle progresse vers la troisième étape avec l'apparition des symptômes.

- La troisième étape est celle des manifestations cliniques précoces. Elles apparaissent vers l'âge de 35 ans chez l'homme. Chez la femme, le début est plus tardif et a lieu généralement vers l'âge de 45 à 50 ans. Une fois installée, la maladie peut s'exprimer par une fatigue chronique marquée. Des douleurs articulaires peuvent survenir, touchant volontiers les petites articulations des doigts et provoquent le signe de « la poignée de main douloureuse ». Elles peuvent aussi intéresser d'autres articulations plus importantes telles que les poignets ou les hanches. Un brunissement de la peau (mélanodermie) apparaît aussi très souvent. Il survient plus tardivement. La peau acquiert un aspect «grisâtre, métallique» qui intéresse le visage, les grosses articulations, et les organes génitaux. La peau s'affine (atrophie) et présente un aspect squameux ou en écailles de poisson (ichtyose) et une raréfaction des cheveux et des poils pubiens.

- Lorsque le diagnostic est retardé, les manifestations cliniques tardives et les complications apparaissent. Elles sont représentées par une atteinte du foie, des glandes endocrines ou du cœur.

Le volume du foie est augmenté, pouvant entraîner des douleurs abdominales. La fonction hépatique se détériore avec le temps pouvant évoluer vers la cirrhose. La cirrhose elle-même augmente le risque de développer un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire).

Sur le plan hormonal, un diabète peut survenir. On parle de « diabète bronzé » car il s'associe au brunissement de la peau. Parfois, il y a atteinte d'autres glandes endocrines avec diminution de production des hormones correspondantes. Ainsi, une impuissance par atteinte des testicules peut survenir. Il est rare que l'atteinte de l'hypophyse, petite glande sous le cerveau qui commande la sécrétion de nombreuses hormones, entraîne un défaut de sécrétion de toutes les glandes.

Le cœur peut également être atteint avec augmentation de son volume et signes d'insuffisance cardiaque : essoufflement, palpitations, froideur des extrémités. A l'effort, ces signes s'accompagnent d'une coloration bleuâtre (cyanose) témoin de l'insuffisance d'oxygénation des tissus. Il peut également y avoir une douleur sous les côtes droites. Parfois l'atteinte du cœur se traduit par un rythme cardiaque irrégulier.

C'est ainsi qu'au stade tardif de la maladie on constate l'association d'un diabète, d'une insuffisance cardiaque (avec parfois arythmie), et d'une cirrhose hépatique chez un malade dont la coloration de la peau s'est assombrie. Ces cas sont heureusement devenus exceptionnels aujourd'hui.

Comment expliquer les symptômes ?

Le fer est un élément naturel présent dans notre alimentation et dont la concentration et la répartition dans l'organisme sont soumises à une régulation au niveau de l'intestin (plus précisément au niveau du duodénum, partie initiale de l'intestin grêle). La quantité absorbée, qui passe effectivement dans le sang, répond aux besoins de l'organisme. Elle est régie par des gènes qui agissent à différents niveaux : passage à travers la paroi de l'intestin, transport du fer dans le sang par une protéine appelée transferrine (sorte de véhicule qui se lie au fer en attendant son action au niveau de la cellule), réception du fer au niveau de la cellule (le récepteur du fer est une protéine qui lui permet de se fixer à la membrane de la cellule) et action du fer proprement dite qui correspond essentiellement à la fabrication des globules rouges du sang. En excès, le fer est stocké dans le foie et le pancréas. Il y est alors lié à une protéine spéciale, la ferritine. Dans l'hémochromatose, il y a un excès d'absorption du fer et dépassement des capacités de stockage de l'organisme. Le foie, la rate, le pancréas, le cœur, l'os, le muscle et la peau sont « envahis » par le fer et leur fonction se détériore progressivement et d'autant plus que le diagnostic est tardif. Au niveau du foie, la conséquence en est l'évolution progressive vers la cirrhose puis le cancer du foie. Au niveau du cœur, il y a d'abord augmentation du volume puis atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie) et insuffisance cardiaque . Au niveau du pancréas, glande responsable de la sécrétion d'insuline, hormone qui permet de contrôler le taux de sucre dans le sang, il y a arrêt de production de cette hormone. Le résultat en est le diabète.

Quelle est son évolution ?

L'évolution de l'hémochromatose dépend de la précocité du traitement. Dépistée vers 30 - 40 ans, âge habituel de début des troubles, elle répond très bien au traitement. Ceci

évite les nombreuses complications qui en faisaient toute la gravité avant l'avènement du dépistage de la maladie. Vers 50 ans, quand le diagnostic est tardif et les complications installées, le pronostic est grave.

La gravité réside alors dans l'évolution vers la cirrhose et le cancer du foie (hépatocarcinome). Le diabète associe ses propres complications au niveau de l'œil, du rein, des pieds et du cœur qui subit ainsi une double atteinte. Toutes ces complications sont d'autant plus graves qu'une fois installées, elles régressent peu sous traitement. L'espérance de vie du malade est ainsi réduite et le décès peut provenir de l'évolution fatale de l'une ou l'autre de ces différentes complications. En revanche, traitée avant l'apparition de la cirrhose, l'espérance de vie est la même que celle de la population générale.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Le diagnostic peut se faire dans des circonstances très diverses. Deux situations existent en pratique : le diagnostic porté chez un malade qui consulte pour des symptômes évocateurs (fatigue, pigmentation de la peau, arthrite atypique, gros foie, diabète) et le diagnostic porté dans le cadre d'un dépistage.

- Chez un malade qui présente des signes évocateurs :

Le diagnostic est établi sur la base de quelques examens sanguins. Le taux de fer dans le sang (fer sérique) est très élevé (supérieur à 30 µmol/l). Cette augmentation à elle seule ne permet pas le diagnostic qui ne peut être affirmé que s'il s'y associe une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (protéine de transport) dont le taux est supérieur à 50 %. La détermination du coefficient de saturation de la transferrine est l'examen déterminant. Le dosage de la ferritine (reflet des réserves de fer dans l'organisme) montre également des valeurs très élevées. La preuve de la surcharge du foie en fer (hépatosidérose), qui nécessitait autrefois une biopsie du foie, est actuellement notablement simplifiée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le test HFE (par la mise en évidence de la mutation du gène *HFE*) a actuellement une place privilégiée dans le diagnostic de l'hémochromatose. Sa positivité est en effet un très fort argument pour confirmer le diagnostic et permet alors de surseoir à la biopsie du foie. Cette dernière a été pendant longtemps nécessaire pour montrer la surcharge en fer du foie. Actuellement elle n'a d'intérêt que pour rechercher la cirrhose et apprécier le pronostic du malade.

Le diagnostic d'hémochromatose n'est formel qu'après avoir éliminé toutes les autres causes possibles de surcharge en fer : certaines maladies du sang (thalassémies), la cirrhose alcoolique et certaines maladies métaboliques qui nécessiteront d'autres examens de sang.

- Diagnostic dans le cadre d'un dépistage de l'hémochromatose : chez les personnes à risque avant que l'hémochromatose ne se déclare.

Les membres de la famille d'une personne atteinte d'hémochromatose doivent bénéficier d'une détermination du coefficient de saturation de la transferrine et d'un test génétique afin de rechercher l'anomalie génétique. Ces tests se font par simple prise de sang.

Pourquoi un dépistage familial de l'hémochromatose ?

L'hémochromatose est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans les popula-

tions occidentales. C'est une maladie qui évolue longtemps en silence et se manifeste par des signes qui varient beaucoup d'une personne à l'autre et qui font que le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est parfois de plusieurs années. Les complications, en l'absence de traitement, sont graves et contribuent à diminuer l'espérance de vie des malades. Dans le nord de l'Europe, la mutation C282Y est présente dans 93-95 % des hémochromatoses et permet ainsi le dépistage de cette maladie dans cette partie du monde. Dépistée tôt, l'hémochromatose peut bénéficier de traitements qui en ralentissent l'évolution et préviennent ses complications.

Et le dépistage systématique de masse ?

L'ANAES (actuellement HAS ou Haute Autorité de Santé) a étudié en 1999 et en 2004, la faisabilité et le bénéfice en termes de santé publique d'un tel dépistage. Ce dernier porte idéalement sur les maladies fréquentes dans la population, qui peuvent être dépistées par un test fiable et sûr et pour lesquelles ce diagnostic précoce permet une prise en charge qui évite des complications graves et améliore la survie. Une stratégie de dépistage néonatal systématique ne peut cependant pas être retenue du fait de son coût, et des difficultés à l'heure actuelle à apprécier son impact psycho-social. Les conséquences de la mise en évidence d'une anomalie génétique chez un nouveau-né sont d'appréciation difficile. En outre, comme la maladie ne se manifeste qu'à l'âge adulte, le délai entre le diagnostic et la prise en charge risque d'entraîner une perte d'efficacité. Chez l'adulte, le dépistage systématique est difficile. En l'absence de stratégie clairement définie, la meilleure attitude semble être d'introduire le dosage du coefficient de saturation dans les bilans de santé, et de proposer le test génétique en cas d'augmentation confirmée.

En quoi consistent les autres examens complémentaires ?

Quand le diagnostic d'hémochromatose est posé, une évaluation de la fonction des différents organes susceptibles d'être atteints est faite. C'est ainsi que des dosages des transaminases, de la glycémie, de la testostérone (chez l'homme), et éventuellement une ostéodensitométrie (en raison du risque d'ostéoporose) et une échocardiographie pourront être réalisés.

La biopsie hépatique, qui consiste en un prélèvement d'un petit morceau de foie par ponction sous les côtes droites avec une sorte d'aiguille spéciale, et cela sous anesthésie locale, est réservée pour les cas où la progression vers la cirrhose voire le cancer du foie est suspectée. Elle n'est pas actuellement nécessaire pour poser le diagnostic d'hémochromatose.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ?

Oui, l'hémochromatose peut être confondue avec d'autres maladies. La pigmentation de la peau et la fatigue sont des signes précoces qui peuvent apparaître avant tous les autres. Cette association se voit dans l'insuffisance des glandes surrénales ou maladie d'Addison quand la fonction de ces glandes, qui sécrètent les hormones corticoïdes à l'état normal, se trouve altérée. Un dosage du cortisol peut être nécessaire pour faire la différence.

Le brunissement de la peau accompagné de fatigue peut se voir aussi dans de nombreuses maladies de la peau où il est alors facilement rattaché à son contexte.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Non, il n'y a pas de diagnostic prénatal de l'hémochromatose.

Les aspects génétiques

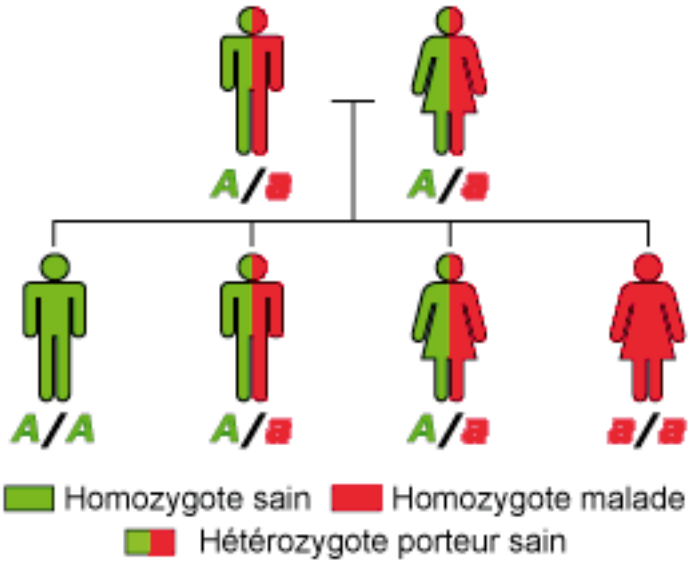
Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

L'hémochromatose familiale se transmet sur le mode autosomique récessif. Ceci signifie que seuls les enfants ayant reçu le gène altéré (gène muté), à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et sœurs dans une même famille. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1 sur 4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade.

L'hémochromatose de type 4 se transmet sur le mode autosomique dominant, c'est-à-dire de génération en génération, avec, à chaque grossesse, un risque sur deux de transmettre la maladie.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les parents du premier degré d'un malade dont le diagnostic d'hémochromatose familiale a été posé ont un risque soit d'être porteurs du gène altéré, soit d'être atteints de la maladie. C'est pourquoi, en plus de la détermination du coefficient de saturation de la transferrine, un test génétique de dépistage leur est proposé. Seuls les adultes (au-delà de 18 ans) sont concernés par le dépistage car la maladie ne se manifeste pas chez l'enfant. Dans les cas où une personne est atteinte dans la famille, il est donc conseillé de consulter dans un centre



Transmission autosomique récessive. Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il présente une hémochromatose génétique et a un risque élevé de développer la maladie (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.
L'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png)

de génétique médicale pour une évaluation précise du risque.

Comment interpréter les résultats du dépistage ?

L'interprétation des résultats est du ressort du médecin du conseil génétique qui seul est en mesure de donner une appréciation réelle du risque. Très schématiquement, on distingue :

- C282Y/C282Y : la personne est homozygote pour la mutation (les allèles ou copies maternelle et paternelle du gène sont identiques). Le risque de développer la maladie est élevé, mais pas obligatoire. On parle d' « hémochromatose génétique ». Aussi, la personne aura d'emblée un dosage du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine pour voir si elle ne présente pas déjà la maladie (avant même l'apparition des symptômes).

- C282Y/ N (gène normal) : la personne est hétérozygote (elle a reçu une copie normale du gène et une copie mutée). Elle ne présente pas la maladie mais peut transmettre le gène anormal.

- C282Y /H63D : la personne a une mutation différente sur chacun des allèles. Celle-ci est, rarement, à l'origine d'un excès de fer qui, lorsqu'il survient, n'est que modéré.

- N/N : La personne est indemne.

Cependant ce n'est pas toujours aussi simple :

Une personne qui présente des symptômes mais sans mutation C282Y retrouvée peut avoir d'autres mutations que celle là.

Chez les hétérozygotes, la maladie peut parfois se manifester quand certaines circonstances particulières se surajoutent (alcoolisme, hépatite virale par exemple).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour l'hémochromatose ?

Le traitement de l'hémochromatose vise à réduire le taux de fer dans le sang et induire de ce fait une diminution des dépôts dans les organes. Il est représenté par les saignées ou phlébotomies. Ce traitement ne permet pas de guérir définitivement la maladie mais permet de contrôler la quantité de fer dans l'organisme en prélevant régulièrement une quantité de sang définie par le médecin en fonction du poids, de la taille et de l'âge du malade.

De la même manière que pour un don du sang, le malade est installé en position allongée avec un matériel de prélèvement stérile après contrôle de la tension artérielle. Il est recommandé de boire abondamment pendant la saignée pour compenser la perte liquidienne occasionnée.

Au départ, une saignée par semaine est nécessaire. Elle permet de prélever environ 400 ml chez la femme et 500 ml de sang chez l'homme en une vingtaine de minutes. En règle générale, on prélève 7 ml par kg de poids. Ces saignées hebdomadaires sont maintenues tant que persiste la surcharge en fer. Dès que le taux sanguin de ferritine devient inférieur à 50 µg/L, elles deviennent mensuelles ou trimestrielles selon le cas de manière à maintenir la férritinémie au-dessous de 50 µg/L. Elles seront maintenues à vie.

Chez la femme enceinte, les saignées sont arrêtées pendant toute la grossesse. La supplémentation en fer n'est pas nécessaire.

Le traitement de la cirrhose, de l'insuffisance cardiaque ou du diabète fait appel à une prise

en charge particulière, de même que le cancer du foie.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Dans l'hémochromatose, il n'y a pas d'autre option thérapeutique. Il est cependant recommandé d'éviter l'excès de boissons alcoolisées. Aucun régime alimentaire ne permet, à lui seul, d'éviter ou de limiter le nombre de saignées.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Le traitement institué permet une amélioration rapide de la fatigue. Instauré précocement, il permet d'éviter les complications graves de l'hémochromatose (atteinte du foie, du cœur et diabète) et d'améliorer la survie des malades. Il améliore notablement les fonctions hépatique et cardiaque mais reste sans effet sur le risque de cancer du foie si la cirrhose est déjà installée. Les problèmes articulaires ou sexuels ne sont pas toujours améliorés.

Quels sont les risques du traitement ?

La saignée est un geste simple, efficace, bien toléré et peu coûteux. Sous réserve de quelques précautions, il n'y a aucun retentissement particulier sur le malade : le contrôle du taux de ferritine sanguin évite les excès de prélèvements qui font courir un risque d'anémie par manque en fer. Les points de ponctions doivent être variés pour éviter les « bleus ». La quantité de sang à prélever chez les personnes âgées doit être limitée à 200 ou 250 ml pour éviter des malaises en rapport avec l'état cardio-vasculaire.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Actuellement, avec un diagnostic de plus en plus précoce, le traitement de l'hémochromatose a tendance à se limiter aux saignées chez des personnes dépistées de plus en plus tôt. Aussi, subir une saignée 4 à 6 fois par an n'est plus une contrainte pour le malade.

Un soutien psychologique est il souhaitable ?

Au moment du dépistage, un soutien psychologique peut être proposé si la personne a des difficultés à « admettre » ou « accepter » l'annonce du diagnostic.

Quels sont les changements de mode de vie qui peuvent influencer les symptômes de la maladie ?

Aucun changement des habitudes des malades n'est à envisager dans l'hémochromatose en dehors de règles d'hygiène de vie qui incluent un régime normal et une diminution des boissons alcoolisées si des excès étaient antérieurement pratiqués.

Comment se faire suivre ?

Le suivi peut se faire au niveau de toutes les consultations d'hépatologie et de gastroentérologie. Le conseil génétique permet de dépister à temps les personnes à risque avant toute manifestation de la maladie. Les coordonnées des consultations de génétique adaptées sont disponibles sur le site **Orphanet** (www.orpha.net)

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les situations d'urgence ne se présentent que dans les formes compliquées de l'hémochromatose. En cas d'insuffisance cardiaque ou de décompensation d'un diabète, le diagnostic d'hémochromatose doit être bien signalé au médecin en charge de l'urgence afin que la complication soit rattachée à sa cause et le traitement adapté.

Peut-on prévenir cette maladie?

L'hémochromatose, maladie génétique à transmission autosomique récessive, est favorisée par la consanguinité. A l'heure actuelle, la meilleure prévention reste le dépistage chez les apparentés des personnes malades.

La prévention des complications relève d'une assiduité sans faille aux saignées selon le rythme et les volumes prescrits.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de l'hémochromatose sur la vie familiale, professionnelle, sociale, et sportive ?

L'hémochromatose, diagnostiquée précocement et traitée, ne présente plus aucun retentissement sur la qualité de vie des malades. En dehors de l'obligation d'effectuer les saignées aux délais prescrits, ces dernières pouvant d'ailleurs être effectuées à domicile, le malade peut mener une vie tout à fait normale.

Diagnostiquée tardivement, elle peut devenir invalidante et entraver l'activité professionnelle et sociale du malade en raison des nombreuses consultations de suivi qu'elle nécessite pour les différentes complications.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

L'hepcidine est une protéine récemment découverte dont on est sûr aujourd'hui que sa carence est à l'origine d'une surcharge en fer. Un traitement à base d'hepcidine ou d'un produit qui en augmenterait la fabrication, pourrait constituer à l'avenir, un nouvel espoir pour le traitement de l'hémochromatose.

Plusieurs gènes qui modulent l'intensité de la surcharge en fer intrahépatique viennent d'être identifiés chez la souris. L'intérêt chez l'homme est que ces mêmes gènes pourraient être impliqués dans l'expression clinique de l'hémochromatose (gravité ou faible évolutivité) et permettre de développer de nouveaux traitements.

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur,

prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net)

Les prestations sociales en France

En France, l'hémochromatose dans ses formes avancées, fait partie des 30 affections longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur c'est-à-dire au remboursement à 100% par la caisse de sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie. Les dépassements d'honoraires ne sont pas compris. Dans les formes graves, les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale du Handicap.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Jacques Rochette

Laboratoire de génétique moléculaire médicale
Faculté de Médecine, Amiens

Professeur Pierre Brissot

Service des maladies du foie
CHU Hôpital Pontchaillou, Rennes

Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose

FFAMH

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Maladie de Marchiafava-Micheli

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne ?

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou maladie de Marchiafava-Micheli, est une maladie rare, survenant chez l'adulte jeune. Elle est caractérisée par des poussées souvent nocturnes de destruction des globules rouges (hémolyse) à l'origine d'une anémie (voir plus loin), accompagnées d'une coloration dite « rouge porto » des urines (hématurie).

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de l'HPN (nombre de personnes atteintes dans une population donnée et à un moment donné) n'est pas connue. Environ 500 cas ont été recensés en France depuis 40 ans.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'HPN touche aussi bien l'homme que la femme. Bien que survenant le plus souvent chez l'adulte jeune, elle peut se voir aux âges extrêmes de la vie (enfant et sujet âgé). Elle serait plus fréquente en Asie du Sud-Est et en Extrême-Orient.

A quoi est-elle due ?

L'HPN est due à une altération (mutation) du gène *PIG-A*. Cette mutation se produit dans certaines cellules de la moelle osseuse qui est une substance gélatineuse située à l'intérieur des os et dont le rôle est de fabriquer les différentes cellules du sang (globules blancs, globules rouges rouges et plaquettes). En raison de cette anomalie génétique, certaines cellules de la moelle osseuse vont produire des globules rouges anormaux, qui ne posséderont pas les substances protectrices appelées DAF et MIRL sur leur surface. En l'absence de ces molécules de protection, une substance normalement présente dans le sang, appelée complément, se fixe sur les globules rouges et les détruit. C'est ce qu'on appelle l'hémolyse.

Comme la mutation ne survient que dans une partie des cellules de la moelle osseuse, celle-ci fabrique aussi des globules rouges tout à fait normaux. Ainsi, il y a dans le sang deux types de globules rouges, certains normaux et d'autres anormaux. Les globules rouges anormaux étant excessivement fragiles et plus facilement détruits, il existe un déficit global en globules rouges (anémie).

Certaines des autres cellules du sang produites par la moelle osseuse, les globules blancs et les plaquettes, peuvent également être anormales dans certaines formes graves d'HPN.

Les globules blancs (cellules de défense de l'organisme), s'ils sont défectueux, favorisent la survenue d'infections à répétition. Les plaquettes, quant à elles, sont des petits éléments permettant la coagulation du sang ou la réparation des vaisseaux. Les plaquettes anormales parfois retrouvées dans l'HPN ont une tendance excessive à s'agglutiner et à former des caillots sanguins, ce qui peut conduire à boucher les vaisseaux sanguins (thromboses).

Est-elle contagieuse ?

Non, l'HPN n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Dans la plupart des cas, l'HPN se manifeste par des épisodes plus ou moins fréquents caractérisés par une anémie, c'est-à-dire un manque de globules rouges, et par la présence d'urines foncées ou de couleur rouge porto le matin. L'anémie se manifeste essentiellement par une pâleur de la peau, une fatigue et parfois un essoufflement à l'effort. Les urines, fortement colorées le matin, s'éclaircissent pendant la journée. Parfois, la peau prend une coloration jaunâtre (jaunisse ou ictère).

Selon la gravité de la maladie, il peut y avoir d'autres symptômes, liés à l'atteinte des autres cellules sanguines (globules blancs et plaquettes).

Certains malades ont souvent de la fièvre qui peut être due à une infection (virale ou bactérienne), liée à la baisse du nombre de globules blancs fonctionnels (dont le rôle est de défendre l'organisme contre les infections).

Des douleurs abdominales dont la cause n'est pas bien connue surviennent souvent. On pense qu'elles pourraient être dues à des caillots (bouchons) dans les vaisseaux sanguins les plus fins.

Par ailleurs, la formation anormale de caillots dans les vaisseaux sanguins (thromboses), due à l'anomalie de certaines plaquettes, se manifeste par des signes qui varient beaucoup selon l'artère ou la veine qui est bouchée (*figure 1*).

- Au niveau du foie, ces caillots peuvent entraîner des douleurs abdominales aiguës avec une jaunisse (ictère), une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et parfois la présence de liquide dans l'abdomen (ascite). C'est le syndrome de Budd-Chiari.

- La thrombose des veines abdominales entraîne une douleur soudaine et peut aboutir à un apport sanguin en oxygène et en nutriments insuffisant au niveau de l'intestin (ischémie intestinale).

- La thrombose des veines cérébrales peut se manifester par des maux de tête intenses et résistants au traitement habituel.

- Au niveau de la peau, la thrombose des vaisseaux sanguins peut se manifester par des zones rouges et douloureuses de taille variable, surtout au niveau du dos.

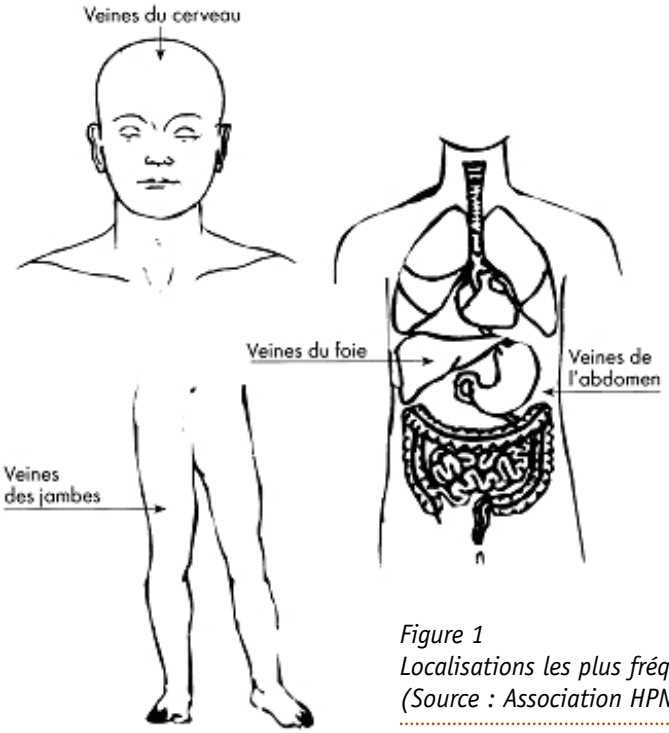


Figure 1
Localisations les plus fréquentes des thromboses
(Source : Association HPN-France)

D'autres symptômes tels que des douleurs au niveau du thorax, probablement dues à des contractions (spasmes) de l'œsophage (tube qui permet le passage des aliments de la bouche à l'estomac) peuvent se voir le matin et, comme l'hématurie, régresser dans la journée.

Une impuissance sexuelle existe parfois chez l'homme, concomitante avec les épisodes d'hématurie. La cause n'en est pas connue.

Enfin, des saignements des gencives (gingivorragies) ou du nez (épistaxis) sont parfois présents (dûs à une baisse du nombre de plaquettes dans le sang). La rate, organe situé en haut à gauche de l'abdomen, peut augmenter de volume (splénomégalie). Le rôle de la rate étant de filtrer le sang et d'éliminer les substances nuisibles ou anormales (comme les globules rouges anormaux), elle augmente de volume lorsque son activité d'épuration est augmentée, comme dans le cas de l'HPN.

Les symptômes surviennent par poussées, qui peuvent coïncider avec certains évènements de la vie ou avec la prise de certains médicaments. Ainsi, une vaccination, les règles, une opération chirurgicale, la prise d'aspirine ou de certains antibiotiques (pénicilline, sulfamides...) ont été incriminés dans certains cas.

Il arrive également et, de plus en plus, que l'HPN survienne quelques mois à quelques années après le traitement d'une maladie appelée aplasie médullaire par des médicaments immunosuppresseurs. L'aplasie médullaire est caractérisée par l'appauvrissement de la moelle osseuse, qui produit alors moins de globules rouges.

Comment expliquer les symptômes ?

Les globules rouges anormaux, lorsqu'ils sont détruits, libèrent l'hémoglobine qu'ils contiennent. L'hémoglobine est le pigment à l'origine de la coloration rouge du sang ; elle assure le transport de l'oxygène vers tous les tissus de l'organisme. L'excès d'hémoglobine ainsi libérée est alors éliminé dans les urines, d'où leur coloration rouge. La destruction des glo-

bules rouges anormaux est favorisée par l'acidité et survient plutôt la nuit car le sang est plus acide la nuit. Cette hémolyse est à l'origine de l'anémie : il n'y a plus assez de globules rouges pour amener de l'oxygène à toutes les cellules du corps.

En outre, l'hémoglobine libérée par la destruction des globules rouges est rapidement transformée en bilirubine, un pigment brun-jaune qui va colorer la peau et être responsable de la jaunisse.

Quelle est son évolution ?

L'HPN a une évolution au long cours (chronique). Elle dépend de la fréquence et de la gravité des poussées d'hémolyse. Lorsqu'il y a une hémolyse importante, les caillots (thromboses) sont la principale complication, variable selon le vaisseau sanguin touché. L'évolution de la maladie vers une diminution des capacités de régénération de la moelle osseuse (aplasie médullaire) est une complication grave qui peut nécessiter l'isolement du malade en chambre stérile, car le nombre de toutes les cellules sanguines est diminué, y compris le nombre de globules blancs qui assurent la défense de l'organisme contre les infections. Tous les intermédiaires entre une anémie modérée et l'aplasie médullaire existent.

Très rarement, il arrive qu'après quelques années d'évolution (5 à 20 ans), une rémission, voire une disparition des troubles, soit observée.

Dans près d'1 % des cas, une leucémie aiguë (forme de cancer du sang) survient.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de l'hématurie paroxystique nocturne ?

Les médecins suspectent une HPN devant la survenue d'épisodes caractéristiques d'hémolyse avec la présence d'urines rouges le matin. Une simple prise de sang permet d'identifier les globules rouges et blancs anormaux (grâce à la technique de cytométrie en flux). Le diagnostic est confirmé quand le pourcentage de cellules anormales dépasse 5 %.

En quoi consistent les autres examens ? A quoi vont-ils servir ?

Des analyses d'urine sont réalisées pour mettre en évidence la présence d'hémoglobine.

Si on suspecte une aplasie médullaire, le prélèvement d'un échantillon de moelle osseuse (ponction médullaire) peut être effectué. Ce prélèvement se fait par l'introduction d'une aiguille de gros calibre (sous anesthésie locale) dans le sternum (os du milieu du thorax) ou l'os iliaque (os du bassin), en vue d'étudier les capacités de régénération de la moelle. Selon le cas, cet examen peut montrer une moelle osseuse « riche », produisant normalement toutes les cellules à l'origine des différents éléments du sang. Inversement, il peut montrer peu ou pas de cellules s'il y a une aplasie médullaire.

Dans certains cas où les signes évoquent la présence d'un caillot dans un vaisseau sanguin, des examens d'imagerie sont nécessaires. L'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisés. Ces examens, anodins et très précis, permettent notamment d'observer les vaisseaux du foie, de la rate, des reins et du cerveau.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Quand l'HPN se manifeste par une anémie, elle peut être confondue avec toutes les formes d'anémie. Les analyses de sang permettent de distinguer les différentes maladies entraînant une baisse du nombre de globules rouges.

Quand l'HPN est diagnostiquée à l'occasion d'une douleur aiguë de l'abdomen, elle peut être confondue avec une thrombose de l'artère qui irrigue les intestins (l'artère mésentérique), une obstruction de la veine porte (qui draine le sang des organes situés dans l'abdomen vers le foie) ou celle de la veine rénale, auxquelles elle peut effectivement s'associer. L'échographie de l'abdomen, le scanner ou l'IRM confirment, le cas échéant, ces complications.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'existe pas de dépistage possible de l'HPN.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

L'HPN est liée à une mutation du gène *PIG-A* situé sur le chromosome X. C'est une mutation qui n'est pas héritée des parents, et qui ne se transmet pas non plus à la descendance. Elle survient spontanément dans certaines cellules de la moelle osseuse, les autres cellules de l'organisme étant normales.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont les risques du traitement ?

Il est possible d'atténuer les symptômes de l'HPN et de prendre en charge les complications quand elles surviennent.

En cas d'anémie sévère, se manifestant par des difficultés à respirer et une faiblesse importante, des transfusions peuvent être nécessaires. La transfusion consiste à injecter au malade du sang ou des globules rouges prélevés sur un donneur pour maintenir un niveau adéquat de globules rouges dans le sang. Par ailleurs, l'apport de suppléments en fer et en acide folique, éléments nécessaires à la fabrication des globules rouges et dont les pertes sont importantes lors des phases d'hémolyse, peut être utile, sous contrôle médical.

Cependant, du fait de la rareté de l'HPN, l'efficacité des différents médicaments utilisés est difficile à évaluer.

Les androgènes (hormones masculines), et notamment le danazol, permettent dans certains cas une remontée de l'hémoglobine ou une diminution des besoins de transfusion. Ils sont habituellement bien tolérés, mais sont contre-indiqués pendant la grossesse et

l'allaitement.

Les corticoïdes (ou corticostéroïdes) sont des anti-inflammatoires qui sont parfois efficaces.

Les médicaments réduisant la réponse immunitaire (immunosuppresseurs), comme le sérum anti-lymphocytaire et la cyclosporine, sont parfois utilisés en cas d'aplasie médullaire.

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs augmentent le risque de contracter des infections, car ils diminuent les défenses naturelles de l'organisme. Les corticoïdes sont également à l'origine d'une ostéoporose (déminéralisation des os) qui peut être prévenue ou atténuée par des mesures diététiques et des suppléments en calcium et en vitamine D. Il est très important de signaler qu'en aucun cas le traitement par corticoïdes ne doit être arrêté abruptement et sans contrôle du médecin.

L'éculizumab (un anticorps qui empêche l'action destructrice du complément) a également montré des effets prometteurs dans le traitement de l'HPN. Il semble efficace sur la réduction de l'hémolyse et de la fréquence des transfusions ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie des malades.

En cas de thromboses, l'héparine, qui fluidifie le sang, est nécessaire en urgence. Elle est prescrite en milieu hospitalier et sous surveillance médicale. Administrée par voie sous-cutanée, elle peut donner lieu à quelques rares manifestations allergiques cutanées, à quelques incidents ou plus rarement accidents hémorragiques, ou à une chute du taux de plaquettes (thrombopénie). D'autres médicaments anticoagulants, pris par voir orale, peuvent ensuite remplacer l'héparine en traitement de fond.

En dehors de l'épisode aigu, les anti-aggrégants plaquettaires peuvent aussi être prescrits. Ce sont des médicaments qui, en empêchant l'agglutination des plaquettes, préviennent la formation de caillots.

En cas d'infections répétées dues à une diminution de la capacité de défense de l'organisme, des antibiotiques sont utilisés.

Enfin, les spasmes de l'œsophage sont sensibles au traitement par des dérivés nitrés tels que la trinitrine qui semble donner de bons résultats dans ce cas.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Actuellement, le seul traitement qui puisse guérir définitivement la maladie est une greffe de moelle osseuse. Elle consiste à remplacer la moelle osseuse malade par une moelle saine (prélevée sur un donneur compatible) qui fabriquera des globules rouges normaux. Pour l'instant, cette procédure est réservée à un très petit nombre de malades présentant une forme très sévère de la maladie ou ayant un risque de mortalité précoce. En effet, c'est une opération qui nécessite un traitement très lourd et qui peut entraîner des complications graves. Il s'agit tout d'abord d'une hospitalisation d'au moins six semaines. Après l'opération, le risque d'infection est extrêmement élevé parce que le malade est sans défenses immunitaires. De plus, les cellules greffées peuvent se retourner contre l'organisme du malade, parce que la greffe contient des cellules immunitaires qui s'attaquent à tout ce qui est étranger. Cette réaction appelée réaction du greffon contre l'hôte, est très dangereuse et potentiellement mortelle. L'absence de donneur compatible peut également être un obstacle à la greffe.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Dans les formes modérées de la maladie, les conséquences du traitement sur la vie quotidienne sont minimes. En dehors des crises d'hémolyse, le malade peut mener une vie tout à fait normale. Dans les formes nécessitant des transfusions répétées, la contrainte occasionnée par les visites régulières à l'hôpital peut être mal vécue par le malade, surtout si les transfusions sont fréquentes.

Le traitement par le danazol peut entraîner une baisse du désir sexuel et une frigidité chez la femme.

La fertilité peut être diminuée aussi bien après un traitement par immunosuppresseurs qu'après une greffe de moelle.

Après une greffe de moelle osseuse, il faut plusieurs mois pour que la personne greffée retrouve des défenses immunitaires pleinement efficaces. Pendant ce temps, elle doit éviter les endroits très fréquentés, tels que les transports en commun, les centres commerciaux, les cinémas, les fêtes... Une hygiène rigoureuse est nécessaire pour limiter le risque d'infection et les rapports sexuels doivent être protégés. De plus, le malade doit rester en contact avec son médecin et l'alerter au moindre signe pouvant laisser supposer une infection (fièvre, douleurs, diarrhée...). Après la greffe, les vaccinations doivent toutes être recommencées. Moyennant ces précautions, la personne greffée peut, en principe, mener une vie normale.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

La chronicité de la maladie, le risque de survenue de complications, la contrainte éventuelle des transfusions répétées et le retentissement possible sur la fertilité, et plus généralement sur les projets parentaux, peuvent être à l'origine d'anxiété et d'angoisse. Dans ces cas, il peut être important de faire appel au soutien d'un psychologue.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Lorsque des facteurs déclenchants des crises d'hémolyse sont identifiés (médicaments par exemple), il est recommandé de les éviter. Une alimentation équilibrée et variée contribue à diminuer les carences (fer, vitamines...) dans les formes peu graves de la maladie.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de l'HPN se fait dans des consultations hospitalières d'hématologie spécialisées.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est nécessaire de faire part du diagnostic à l'équipe soignante en raison des risques accrus de thrombose, surtout si une immobilisation (fracture, chirurgie...) est nécessaire. Il est également recommandé de faire connaître à l'équipe les facteurs déclenchants éventuels (médicaments interdits par exemple) ou encore les traitements en cours pour éviter toute association médicamenteuse inappropriée ou tout surdosage.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'y a pas de prévention possible de l'HPN.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'HPN, maladie dont la gravité est très variable d'une personne à l'autre, retentit différemment sur la vie familiale et sociale. Si, dans les formes bénignes, ses conséquences sont limitées, dans les formes graves de la maladie, l'absentéisme scolaire et professionnel lors des crises d'hémolyse ou à l'occasion de complications peut être important. Ceci peut perturber la scolarité dans les rares cas survenant chez l'enfant ou générer des problèmes professionnels chez l'adulte.

Les femmes atteintes doivent signaler leur pathologie en cas de demande de contraception car les oestrogènes, augmentant le risque de thromboses, sont contre-indiqués. Une pilule sans oestrogènes, à base de progestatifs, est généralement proposée.

De même, il est recommandé de discuter avec son médecin de tout projet parental, et de l'informer si on est enceinte, pour bénéficier d'un traitement et d'un suivi adaptés.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des transferts de gènes fonctionnels dans les cellules malades de la moelle osseuse sont actuellement testés dans le cadre de la thérapie génique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (chez la souris et chez l'homme).

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr)

Les prestations sociales en France

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne sévère fait partie des affections de longue durée (ALD) qui donnent droit à l'exonération du ticket modérateur. Ceci donne lieu au remboursement à 100 % par la sécurité sociale de tous les frais médicaux (consultations, hospitalisations, examens radiologiques, prélèvements de sang ...) en rapport avec cette maladie. Les dépassements d'honoraires ne sont pas inclus. Dans certaines conditions, le transport peut être également remboursé.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Gérard Socié

Centre de référence des aplasies médullaires constitutionnelles rares
Service d'hématologie et des greffes de moelle osseuse
Hôpital Saint-Louis, Paris

Association pour la Recherche sur l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne et l'aplasie médullaire

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HPN
FRANCE
Aplasie Médullaire

L'hémophilie

Hémophilie A
Hémophilie B

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'hémophilie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'hémophilie ?

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire due à l'absence ou au déficit d'un facteur de la coagulation. Si c'est le facteur VIII qui est absent on parle d'hémophilie A, si c'est le facteur IX on parle d'hémophilie B. la personne hémophilique ne parvient pas former un caillot solide au cours du processus de la coagulation. Elle ne saigne pas plus qu'un autre, mais plus longtemps car le caillot ne tient pas.

Quelles sont les différentes formes d'hémophilie ?

Le taux de facteur VIII ou IX dans le sang peut être très diminué, modérément diminué ou peu diminué. Cela donne les degrés de gravité de l'hémophilie. Elle est sévère si ce taux est inférieur à 1% (50% des cas), modérée s'il se trouve entre 1 et 5% (10 à 20% des cas), mineure (également appelée frustre) entre 6 et 30% (30 à 40% des cas).

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Un garçon sur 5000 naissances de sexe masculin naît atteint d'hémophilie A dans le monde tandis que 1 garçon sur 25 000 naît avec une hémophilie B (il y a environ un cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A).

La prévalence (nombre des cas dans une population donnée) varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes du sexe masculin selon les pays pour l'hémophilie A. Ces chiffres varient entre 1 sur 100 000 et 1 sur 30 000 personnes du sexe masculin pour l'hémophilie B.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'hémophilie touche essentiellement les garçons, dès la naissance. Les filles peuvent être atteintes uniquement dans le rare cas où leur père est hémophile et leur mère est porteuse du gène ou dans les cas rarissimes d'inactivation du chromosome X normal, c'est-à-dire non

porteur du gène muté (voir plus loin). La maladie est présente partout dans le monde.

A quoi est-elle due ?

L'hémophilie est une maladie génétique et héréditaire qui se transmet selon le mode récessif lié au chromosome X.

Les garçons portent un chromosome Y donné par leur père et un chromosome X donné par leur mère, tandis que les filles reçoivent deux chromosomes X, l'un provenant de leur père et l'autre de leur mère. X et Y sont des chromosomes sexuels car ils déterminent le sexe de l'enfant.

Les gènes du facteur VIII et du facteur IX sont portés par l'un des chromosomes sexuels : le chromosome X. Ces gènes peuvent être absents (délétion) ou endommagés (mutation), ce qui provoque l'absence ou le déficit du facteur de la coagulation. Chez les filles, qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène situé sur un chromosome X est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X, sain. Elles ne seront pas malades mais conductrices de l'anomalie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Les garçons ne peuvent pas compenser l'anomalie du gène situé sur le chromosome X, puisqu'il est unique. Ils manifestent donc la maladie.

Dans 30% des cas, il n'y a pas d'antécédents familiaux d'hémophilie : on parle alors d'une néo-mutation. Cette mutation nouvellement apparue peut avoir eu lieu dans l'ovule de la mère ou dans le spermatozoïde du père, ou plus tard chez le fœtus lui-même. Cette mutation sera transmissible à la descendance.

Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, l'hémophilie n'est pas contagieuse.

Pourquoi le processus de la coagulation est-il perturbé chez les hémophiles?

Lors d'une plaie ou d'un traumatisme, il peut y avoir une petite brèche de la paroi des vaisseaux sanguins et un saignement plus ou moins important se produit. Normalement, la survenue de cette brèche déclenche un processus destiné à la colmater : la coagulation du sang. A l'issue de ce processus le sang liquide se transformera en caillot solide et le saignement s'arrêtera. La coagulation utilise plusieurs protéines du sang appelées facteurs de la coagulation. Ils sont numérotés en chiffres romains : I, II, etc. La plaie d'un vaisseau sanguin déclenche une réaction en cascade, où les facteurs de la coagulation s'activent les uns les autres, comme lorsqu'on fait tomber les pièces d'un domino (figure 1). Chez les hémophiles, l'absence ou l'altération d'un de ses facteurs de la coagulation (VIII ou IX selon le type d'hémophilie) perturbe le processus de la coagulation, au point qu'un traumatisme minime peut provoquer un saignement prolongé.

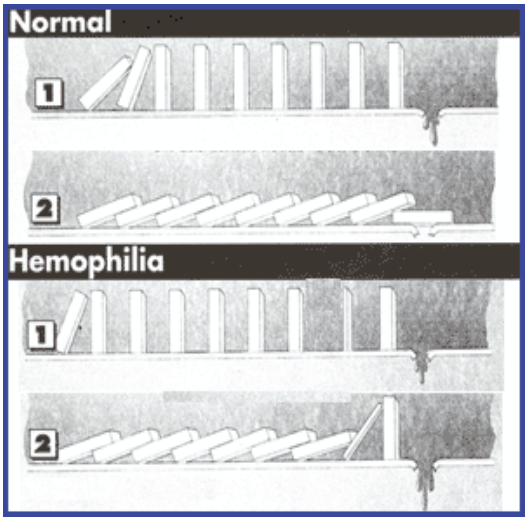


Figure 1. Représentation imagée de la cascade de la coagulation. Chaque pièce du domino représente un facteur de la coagulation. Dans l'hémophilie l'absence ou la diminution du facteur VIII ou du facteur IX interrompt la cascade et la coagulation ne se fait pas correctement. *Repris du site de la Société Canadienne d'Hémophilie* (www.hemophilia.ca/fr/2.1.3.php)

Le sang, qui n'arrive pas à bien coaguler, coule plus longtemps que la normale

Quelles en sont les manifestations ?

Les saignements constituent le signe principal de l'hémophilie. Ils peuvent apparaître n'importe où dans le corps, et leur gravité dépend beaucoup de leur localisation, et de l'importance du déficit en facteur de la coagulation. En effet, il existe des formes modérées ou mineures dans lesquelles les mêmes types de saignement décrits ci-dessous peuvent survenir, mais ils sont moins fréquents et plus souvent observés après des traumatismes ou des chocs plus ou moins importants ; dans les formes sévères, les saignements surviennent après des chocs minimes pouvant passer inaperçus.

L'hémophilie peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 à 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer à quatre pattes. Des bleus (ecchymoses) apparaissent au niveau des jambes, des genoux... Ces bleus sont sans gravité car ils sont superficiels. Plus tard, à partir de l'acquisition de la marche et la vie durant, d'autres saignements se manifestent au niveau des muscles (hématome) et des articulations (hémarthrose). Ils peuvent être très douloureux. Les hématomes musculaires sont des bosses sur ou dans le corps du muscle qui apparaissent après un choc, une torsion ou une injection intramusculaire. Ils peuvent comprimer d'autres éléments (vaisseaux sanguins, nerfs) et nécessitent parfois d'être évacués par une chirurgie. L'hémarthrose, ou sang à l'intérieur d'une articulation, doit être traitée rapidement. Plus tard, d'autres saignements peuvent apparaître, dont certains plus redoutables car pouvant entraîner un risque vital, comme au niveau du cerveau (hémorragie intra-crânienne, hémorragie cérébrale), ou des hémorragies internes (dans le thorax ou dans l'abdomen).

Si elles ne sont pas rapidement prises en charge, les hémorragies internes graves peuvent être mortelles. C'est pourquoi ill est important de reconnaître les symptômes des saignements pouvant être graves :

Signes d'hémorragie cérébrale : maux de tête persistants ou s'intensifiant, vomissements répétés, somnolence ou comportement inhabituel, faiblesse ou maladresse subite d'un bras ou d'une jambe, raideur du cou ou douleur à la mobilisation du cou, vision double, strabisme (yeux qui louchent), perte d'équilibre à la marche ou manque de coordination, convulsions ou contractions spasmodiques des membres.

Saignements qui pourraient obstruer les voies respiratoires : un saignement (hématome) dans la région du cou, dans la gorge ou sur la langue; des difficultés respiratoires sans cause apparente.

Saignements musculaires qui peuvent comprimer des nerfs et des vaisseaux importants: un saignement du muscle psoas iliaque, au niveau du bassin (qui pourrait comprimer d'importants nerfs de la jambe); un saignement à l'avant-bras ou au mollet (qui pourrait comprimer d'importants nerfs de la main ou du pied). Toute perte de sensibilité ou de motricité, ou toute anomalie de la coloration (blanc et froid, violacé et chaud) au niveau d'un membre ou d'une partie d'un membre doit faire craindre un saignement comprimant un nerf ou un vaisseau sanguin.

Saignements dans les articulations, surtout aux genoux, aux chevilles et aux coudes (Figure 2). D'autres articulations sont moins fréquemment compromises, comme la hanche ou l'épaule. Le premier signe est une sensation de compression relativement indolore au niveau de l'articulation. Au toucher, l'articulation semble un peu gonflée. En l'absence de traitement, à mesure que les heures passent, l'articulation devient chaude au toucher,

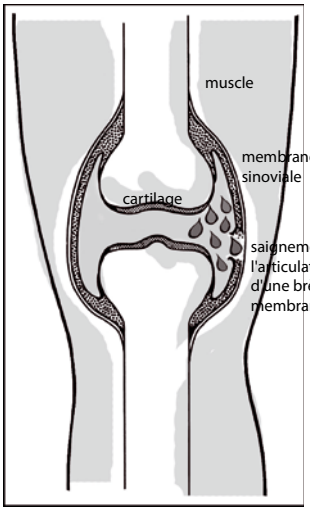


Figure 2. Saignement intra-articulaire
(Tout sur l'hémophilie,Société Canadienne d'Hémophilie)

douloureuse à la flexion ou à l'extension complète. Il devient difficile de faire supporter un poids à l'articulation. À ce moment, on note une enflure apparente. À mesure que le saignement se poursuit et que l'enflure augmente, l'articulation ne peut plus bouger. Elle devient fixe, dans une position légèrement fléchie, pour tenter de soulager quelque peu la pression interne. À ce moment, la douleur peut devenir intolérable. Le saignement ralentit après quelques jours lorsque l'articulation est gonflée de sang. Lentement, le saignement cesse et le long processus d'absorption du sang qui se trouve dans la cavité articulaire commence.

L'arthropathie hémophilique : les épisodes hémorragiques répétés au niveau des articulations et des muscles endommagent durablement les articulations et les os, pouvant entraîner des déformations. En effet, une articulation qui a saigné de façon répétée a plus de risque de saigner à nouveau, même spontanément. Sans traitement approprié, les saignements répétitifs entraînent la destruction articulaire qui peut être irréversible.

Quelle est son évolution ?

Quels que soient le type et le degré de sévérité de l'hémophilie, la maladie reste inchangée tout au long de la vie de l'individu.

Si les saignements au niveau des muscles et surtout des articulations ne sont pas bien pris en charge, la maladie évolue vers l'arthropathie hémophilique qui peut entraîner un handicap du fait des dommages causés aux articulations.

Les hémorragies internes, si elles ne sont pas prises en charge, peuvent être mortelles.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de l'hémophilie ?

Le diagnostic de l'hémophilie se fait par dosage du taux des facteurs VIII et IX chez un enfant qui présente des saignements exagérés ou inexpliqués, ou en cas d'antécédents familiaux.

En quoi consistent les tests diagnostiques ou les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le dosage des facteurs de la coagulation se fait par simple prise de sang. En plus d'établir le diagnostic, il servira à déterminer le degré de gravité de la maladie. En cas de prise de sang chez un enfant ayant un syndrome hémorragique inexpliqué, il faut comprimer manuellement pendant 10 minutes, mettre un pansement et surveiller le point de ponction, car un hématome risque de se produire à cet endroit.

Le diagnostic et le suivi de l'arthropathie hémophilique se fait par l'examen clinique, en tenant compte du nombre de saignements survenus sur l'articulation. Dans certains cas le bilan peut être complété par une imagerie en résonance magnétique (IRM) en plus des radiographies conventionnelles.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il existe d'autres troubles de la coagulation : maladie de von Willebrand, déficits en autres facteurs de la coagulation, défauts d'agrégation plaquettaire... Le dosage des facteurs de la coagulation et une étude du fonctionnement des plaquettes sanguines font le diagnostic différentiel.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

En théorie oui, dans le cadre d'une hémophilie connue dans la famille, on peut déterminer le taux de facteurs de la coagulation à la naissance avant que les premiers symptômes n'apparaissent. Si la mère est connue comme étant conductrice d'hémophilie, un diagnostic en urgence devra être posé chez le nouveau-né, surtout en cas d'accouchement difficile, d'extraction par forceps ou ventouse, car un risque d'hémorragie cérébrale existe dans ces cas.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants?

L'hémophilie se transmet selon un mode d'hérédité appelée « liée à l'X » (Figure 3). Un homme hémophile ne peut pas transmettre la maladie à un garçon, mais il va transmettre le gène altéré à toutes ses filles qui pourront le transmettre à leur tour. Une femme porteuse du gène altéré – appelée « conductrice » - pourra le transmettre, avec un risque de 50%, aussi bien à ses garçons, qui seront atteints, et à ses filles, qui seront conductrices. Dans de très rares cas, le gène altéré de la mère conductrice s'exprime (prend le pas sur le chromosome du père) s'il se produit ce qu'on appelle un défaut d' «inactivation du chromosome X». Dans ces cas, la fille sera hémophile.

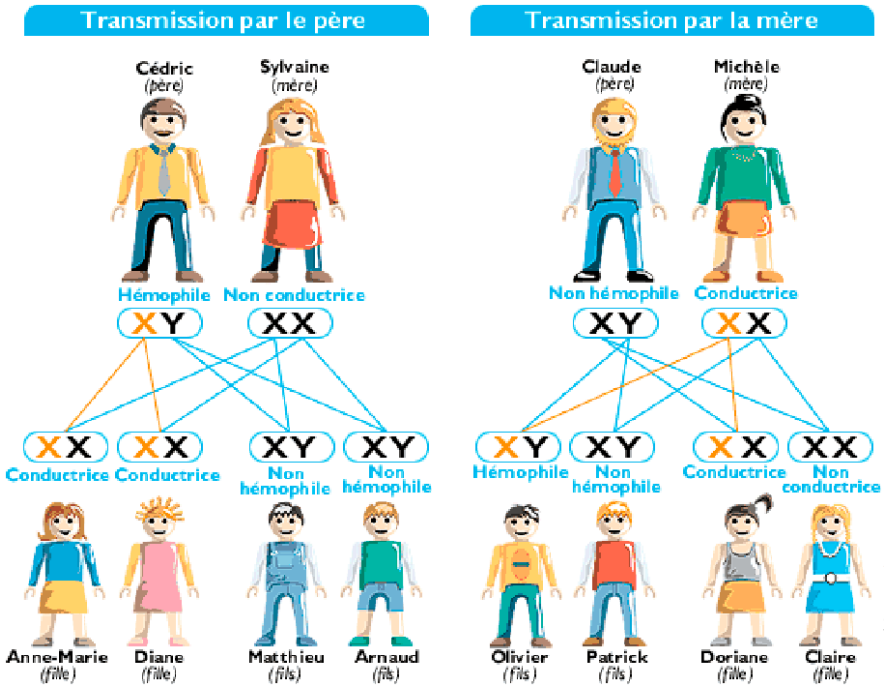


Figure 3. Transmission de l'hémophilie selon le mode lié à l'X.
Site de l'Association Française d'Hémophiles (www.afh.asso.fr)

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, il est techniquement possible de rechercher l'anomalie génétique chez le fœtus afin d'établir s'il va être hémophile, et de pouvoir décider éventuellement d'une interruption médicale de la grossesse. Mais pour cela, il convient de connaître la mutation présente dans la famille, car il peut y avoir plusieurs mutations possibles pour le même gène. Le diagnostic prénatal peut se faire par biopsie du trophoblaste (9ème-10ème semaine de grossesse) ou par amniocentèse (vers la 15ème semaine). Les résultats sont prêts en deux à quatre semaines. Il est important, pour les parents d'hémophile ou les hémophiles de demander un conseil génétique avant de mettre en route une grossesse afin d'évaluer le risque précis de transmission aux enfants.

Il est également possible de faire un diagnostic pré-implantatoire (DPI) dans le cadre d'une fécondation in vitro. Le DPI consiste à réaliser le diagnostic sur l'œuf fécondé avant son implantation dans l'utérus maternel. Ensuite, on prélève sur les embryons âgés de trois jours, deux cellules sur lesquelles on recherche l'anomalie génétique. Seuls les embryons indemnes sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. Cette technique complexe, non dénuée d'échecs, a l'avantage d'éviter l'interruption médicale de grossesse au cas où l'embryon s'avérerait atteint. Elle suppose une fécondation in vitro.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille?

Les femmes conductrices de la maladie peuvent être identifiées au sein de la famille d'un hémophile. Cette identification se fait sur simple prise de sang dans un laboratoire spécialisé. On dose d'abord le taux de facteurs VIII et IX, car ils peuvent être déficitaires chez les femmes conductrices, mais ils peuvent aussi être tout à fait normaux sans que cela écarte la possibilité que la femme soit effectivement conductrice. Il est en général préférable de rechercher l'anomalie génétique en cause. Cependant, dans certains cas il n'est pas possible d'identifier cette anomalie. Il est important de souligner que, à partir de l'âge de 18 ans, les jeunes filles d'une famille dans laquelle un cas d'hémophilie a été diagnostiqué, doivent en être informées, de manière à ce qu'elle puissent connaître leur statut de conductrices ou de non-conductrices de la maladie. Il est nécessaire de s'adresser à une consultation de génétique pour une évaluation précise du risque.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour l'hémophilie ?

Il existe un traitement efficace pour limiter le risque de saignement ou pour traiter un saignement, bien qu'il soit impossible à l'heure actuelle de guérir l'hémophilie. Le traitement consiste à administrer par voie intraveineuse le facteur de la coagulation défaillant. Ces substituts peuvent être dérivés du sang humain ou être produits par génie génétique (on les appelle alors recombinants). Les facteurs VIII et IX dérivés du sang sont devenus sûrs depuis que des méthodes d'élimination des virus transmissibles par le sang ont été systématisées.

Ces traitements antihémophiliques sont administrés dans deux circonstances :

- en cas d'accident hémorragique : le traitement doit débuter le plus tôt possible après la survenue de l'accident pour traiter l'hémorragie et prévenir les séquelles.

- en préventif : on parle alors de prophylaxie (prévention). La prophylaxie a pour objectif principal de transformer, par des injections régulières et systématiques de facteurs anti-hémophiliques (tous les 2 à 3 jours), l'hémophilie sévère en hémophilie modérée. La prévention peut être :

- primaire : administration systématique chez le jeune enfant hémophile A ou B sévère (avant 2 ans) dès qu'il commence à marcher, avant même qu'il ne développe des saignements ou dès le premier accident hémorragique.

- secondaire : chez l'enfant (après l'âge de 2 ans) ou l'adulte lorsqu'il y a eu plus de deux manifestations hémorragiques, ou avant un risque hémorragique connu tel qu'une intervention chirurgicale, ou après un traumatisme pour éviter le risque de saignement.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Les médicaments de substitution permettent pendant un laps de temps limité d'avoir une coagulation normale en apportant le facteur de coagulation manquant.

Quels sont les risques du traitement ?

Le principal risque est de développer des anticorps anti-facteurs de substitution, appelés inhibiteurs, qui rendent inefficace un traitement par ces mêmes facteurs de substitution. Cela signifie que le corps perçoit le facteur de substitution comme étranger et cherche à l'éliminer. L'apparition d'inhibiteurs est beaucoup plus fréquente dans les cas d'hémophilie A (15% des hémophilies A sévères, 5% des formes modérées ou légères) que dans l'hémophilie B (5 à 10% des hémophilies B sévères). Dans près de 80% des cas, les inhibiteurs disparaissent soit sous traitement intensif, soit spontanément dans un certain nombre de cas. Des stratégies thérapeutiques existent pour essayer de déjouer l'action de ces inhibiteurs (la « tentative d'induction de tolérance immune », qui consiste à administrer de hautes doses de facteur VIII ou IX en vue d'habituer le système immunitaire à leur présence, mais aussi le concentré de complexe prothrombine activé, le facteur VIIa recombinant, la desmopressine...). Elles seront mises en place en fonction des cas au centre de traitement de l'hémophilie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner?

Les produits anti-hémophiliques sont administrés à l'hôpital ou à domicile par une infirmière ou un médecin. Le traitement à domicile est recommandé pour favoriser l'autonomie et une meilleure qualité de vie. Ainsi, lors d'un accident hémorragique ou en cas de prophylaxie, l'injection est réalisée à domicile par une infirmière libérale, par un médecin, par un proche ou par l'hémophile lui-même. En effet, les parents peuvent administrer le traitement à leur enfant à partir de l'âge de 4 ou 5 ans. Les enfants de plus de 12 ans peuvent apprendre à s'injecter eux-mêmes les produits. Cet auto-traitement nécessite un apprentissage, et des stages ouverts aux parents et aux enfants sont organisés par les centres de traitement de l'hémophilie (CTH) ainsi que par l'association qui s'y consacre (en France, l'Association Française des Hémophiles). Toutes leurs coordonnées se trouvent sur le site Orphanet (www.orpha.net)

Y a-t-il des précautions à prendre ?

Il est nécessaire de prendre un certain nombre de précautions pour éviter autant que pos-

sible les accidents hémorragiques : proscrire les injections intra-musculaires, les sports qui comportent un risque de choc, etc.

En cas de douleurs, il faut éviter les analgésiques qui contiennent de l'aspirine, et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) doivent être utilisés avec prudence, car ils entravent aussi le bon déroulement du processus de la coagulation.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de l'hémophilie en complément du traitement substitutif ?

Dans les cas d'hémophilie A mineure, la desmopressine est utilisée avec de bons résultats. Il s'agit de la copie synthétique d'une hormone normalement produite par l'organisme. La desmopressine s'administre par voie intraveineuse à l'hôpital, ou par inhalation intranasale.

La kinésithérapie est fondamentale pour prévenir l'apparition des séquelles articulaires dues aux hémorragies intra-articulaire et musculaires répétitives. Elle doit être douce et progressive, et réalisée par des kinésithérapeutes connaissant la pathologie. La kinésithérapie peut être faite régulièrement (kinésithérapie d'entretien) et/ou après un accident hémorragique ou une intervention chirurgicale.

Chez les hémophiles chez qui une arthropathie sévère s'est développée, il peut être nécessaire d'avoir recours à la chirurgie orthopédique. Le nombre de ces cas diminue heureusement grâce aux progrès thérapeutiques.

Parfois il est nécessaire de pratiquer une intervention chirurgicale pour évacuer un hématome musculaire trop volumineux, ou pour traiter une hémorragie interne. Ces interventions nécessitent de corriger la coagulation au préalable par l'administration de produits anti-hémophiliques.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ? (autonomie, vigilance, vie sexuelle...)

Le traitement en soi et les précautions à prendre en général pour éviter les hémorragies sont contraignantes, notamment en cas d'hémophilie sévère où il est souvent nécessaire de mettre en place une prophylaxie primaire ou secondaire, c'est-à-dire l'injection intraveineuse du traitement substitutif tous les deux à trois jours. Cela dit, l'éducation thérapeutique (apprentissage du traitement à domicile par les parents) peut rendre la famille partiellement autonome ou le patient lui-même dès l'enfance ou dès le début de l'adolescence (apprentissage de l'auto-traitement).

Les précautions à prendre au quotidien, et lors des déplacements (voir plus loin) constituent aussi une contrainte, car il faut toujours avoir le traitement à porté de main, au cas où un accident hémorragique surviendrait.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, la prise en charge du patient hémophile et de sa famille doit être globale pour prendre en compte tous les aspects médicaux et non médicaux de la maladie.

Comment se faire suivre ?

Il faut se faire suivre régulièrement dans un centre de traitement de l'hémophilie (CTH). Il en existe 40 en France métropolitaine. L'équipe pluridisciplinaire de ces centres assure un suivi global du patient hémophile. Le suivi consistera à surveiller le taux du facteur dé-

faillant, ainsi que l'apparition éventuelle et le taux des inhibiteurs. L'état ostéo-articulaire doit également être surveillé.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les équipes d'urgence doivent être immédiatement informées de l'existence de l'hémophilie, du traitement habituellement utilisée et des coordonnées du centre qui suit le patient. Si le patient est en possession d'une carte d'hémophile, il est recommandée de la présenter aux urgences, car elle contient des informations essentielles à la bonne prise en charge du patient.

Peut-on prévenir cette maladie?

Il n'existe pas de moyen de prévenir l'apparition de la maladie. Les traitements disponibles peuvent, par contre, prévenir ses complications.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de l'hémophilie sur la vie familiale,professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

En ce qui concerne **la scolarité**, les enfants peuvent être scolarisés normalement. Il est indispensable de prévenir les enseignants, le directeur de l'établissement et le médecin et/ou l'infirmière scolaires sur l'état de santé de l'enfant, ainsi que sur ses traitements et les conduites à tenir en cas de problème. Le numéro de son centre de traitement doit être communiqué dans l'intérêt de l'enfant. Il est vivement conseillé aux parents d'établir un projet d'accueil individualisé (PAI) avec l'établissement scolaire. Il sera nécessaire d'instaurer également un protocole d'accueil spécial à l'entrée au collège.

Sur le plan sportif, il est possible pour les garçons hémophiles et pour les adultes de pratiquer une activité physique laquelle est, de plus, souhaitée afin de préserver le capital musculaire et articulaire. Il faut encourager les activités qui ne comportent pas de risque de choc (natation, gymnastique, marche, vélo...) et interdire celles qui peuvent entraîner un risque hémorragique au niveau du crâne par exemple (judo, boxe, rugby, parachutisme, arts martiaux). Les personnes encadrant ces activités doivent être au courant du diagnostic d'hémophilie et connaître la conduite à tenir en cas de problème.

Le départ en vacances nécessite un certain nombre de précautions. Si c'est en France, il est important de se mettre en relation avec le centre régional de traitement de l'hémophilie (CRTH) du lieu de vacances. Ceci est également possible à l'étranger. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie (http://www.wfh.org, rubrique Passport) et l'Association Française des Hémophiles possèdent une liste des centres à l'étranger. Si l'enfant part en colonie ou en centre de loisirs, il faut informer le personnel qui encadrera les enfants des risques et des conduites à adopter en cas de problème. Pour tout déplacement, il est conseillé d'amener les doses nécessaires au traitement durant toute la durée du séjour, en pensant aux conditions de conservation des médicaments. Enfin, certaines formalités administratives sont nécessaires en cas de voyage à l'étranger notamment par avion. Dans tous les cas, il est impératif d'avoir sur soi tous les documents (carte d'hémophile, carnet de santé, ordonnances, certificat concernant le transport des produits pour la douane, et surtout les coordonnées

du centre) comportant des renseignements sur le patient et sa maladie.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des essais de thérapie génique chez l'animal ont donné des résultats prometteurs, et des essais chez l'homme sont en cours.

En parallèle, des recherches sont menées par les laboratoires pour augmenter la demi-vie des produits : leur durée d'action serait plus longue, ce qui réduirait le nombre d'injections nécessaire.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Vous pouvez vous rapprocher des associations consacrées à l'hémophilie. Les coordonnées sont disponibles sur le site d'**Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services**.

Les prestations sociales en France

En France, cette affection fait partie des 30 affections longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur c'est-à-dire au remboursement à 100% par la caisse de sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie. Les dépassements d'honoraires ne sont pas compris. Pour obtenir des allocations en rapport avec le handicap, il faut s'adresser à la commission départementale de l'éducation spéciale ou CDES pour les enfants et à la COTOREP pour les adultes.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Jenny Goudemand
CHU Hôpital Cardiologique - Lille

Pr Yves Laurian
Hôpital Jean Verdier - Bondy

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Française des Hémophiles

Association française des hémophiles

L'hypothyroïdie congénitale

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'hypothyroïdie congénitale. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'hypothyroïdie congénitale ?

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie liée à une production insuffisante d'hormone thyroïdienne par la glande thyroïde (*voir plus loin*). Le terme « congénital » signifie que cette anomalie est présente à la naissance, même si elle ne donne pas toujours de symptômes à la naissance.

En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie congénitale entraîne un retard du développement psychomoteur et de la croissance. Dépistée systématiquement à la naissance, l'hypothyroïdie congénitale est aujourd'hui très bien prise en charge en France.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de l'hypothyroïdie congénitale (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) est de une personne sur 3 500 à 4 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'hypothyroïdie congénitale, bien que plus fréquente chez les filles, atteint aussi les garçons. Il n'y a pas de différence selon l'origine géographique.

A quoi est-elle due ?

L'hypothyroïdie correspond à une production insuffisante d'hormones par la thyroïde. La thyroïde est une petite glande située à la base du cou (*figure 1*). Elle produit des substances jouant le rôle de messagers, les hormones, qui sont déversées (sécrétées) dans le sang et agissent ainsi sur tout l'organisme. La thyroïde fabrique deux types d'hormones : la T3 (triiodothyronine) et la T4 (thyroxine). Ces hormones thyroïdiennes régulent de nombreuses fonctions et sont essentielles au bon fonctionnement du corps, à sa croissance et à son développement.

Figure 1
Thyroïde en position normale
(http://bio.m2osw.com/gcartable/thyroide.htm)

L'hypothyroïdie congénitale peut avoir des causes diverses. Les principales sont les suivantes :

Anomalie de la thyroïde

Dans quasiment 85 % des cas, il s'agit d'une malformation (dysgénésie) de la glande thyroïde, qui ne s'est pas développée normalement ou n'est pas située à sa place normale (ectopie). Dans ces cas-là, la thyroïde anormale produit des hormones en quantité insuffisante pour couvrir les besoins de l'enfant. Dans de rares cas, la thyroïde est même totalement absente (athyréose). Ces anomalies de la thyroïde concernent deux fois plus de filles que de garçons.

Anomalie de la fabrication des hormones thyroïdiennes

Dans 15 % des cas, la thyroïde est bien développée et bien située, mais elle ne parvient tout de même pas à produire suffisamment d'hormones. On parle alors de troubles de l'hormonosynthèse (littéralement « fabrication des hormones »).

Plus rarement, c'est le processus de sécrétion des hormones qui est défectueux. En effet, pour que les hormones thyroïdiennes soient sécrétées en fonction des besoins de l'organisme, une autre petite glande, rattachée au cerveau et située à la base du crâne (l'hypophyse), donne en quelque sorte les « ordres » de production à la thyroïde. Ces ordres sont transmis par le biais d'une autre hormone, produite par l'hypophyse, appelée TSH (thyréostimuline). Si l'hypophyse fonctionne mal, il y a trop peu de TSH pour stimuler suffisamment la thyroïde, qui à son tour ne produit pas assez d'hormones.

Autres causes

Dans certains cas, l'hypothyroïdie du nouveau-né provient du manque d'iode dans l'alimentation de la mère pendant la grossesse. L'iode (contenu naturellement dans le poisson, les haricots verts…), est un « ingrédient » naturel indispensable à la fabrication des hormones thyroïdiennes (l'hormone T3 contient trois molécules d'iode, la T4 en contient quatre). En cas de carence maternelle en iode, la synthèse des hormones de l'enfant est donc perturbée. En France, depuis les années 1950, le sel de table est systématiquement enrichi en iode, et il n'y a pratiquement plus de carence en iode dans l'alimentation. Cependant, il est parfois recommandé de prendre des suppléments d'iode pendant la grossesse.

En revanche, dans de nombreuses régions du monde, l'insuffisance d'apport en iode chez la

mère reste une cause fréquente d'hypothyroïdie chez le nouveau-né.

Enfin, il existe des hypothyroïdies transitoires du nouveau-né, qui disparaissent avec le temps. Elles sont rares et sont souvent liées à un traitement (par des médicaments antithyroïdiens) pris par la mère au cours de la grossesse. Dans ces cas-là, la mère transmet des anticorps à son enfant pendant la grossesse, qui vont bloquer pendant un certain temps le fonctionnement de la glande thyroïde du bébé. L'excès d'iode en fin de grossesse, administré lors de certains examens de radiologie ou lors de l'utilisation de désinfectants cutanés contenant de l'iode, peut lui aussi être à l'origine d'une hypothyroïdie transitoire. Après la naissance, la glande thyroïde se remettra à fonctionner normalement et l'hypothyroïdie disparaîtra d'elle-même.

Est-elle contagieuse ?

Non, l'hypothyroïdie congénitale n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

A la naissance, l'enfant ayant une hypothyroïdie congénitale ne présente habituellement aucun signe visible. En France, la maladie étant dépistée systématiquement dès les premiers jours de vie et traitée immédiatement (*voir plus loin*), les enfants ne développent quasiment jamais de symptômes.

Cependant, certains signes discrets, parfois reconnus par les médecins, sont évocateurs d'une hypothyroïdie congénitale. Ainsi, les bébés peuvent avoir quelques difficultés à téter, sembler un peu trop « endormis » et avoir la peau légèrement tachetée (ou marbrée). Enfin, dans certains cas, les fontanelles, qui sont les espaces mous situés entre les os du crâne, sont plus larges que la normale.

Que se passerait-il en l'absence de traitement ?

Aujourd'hui, en France, tous les bébés atteints d'hypothyroïdie congénitale sont rapidement pris en charge et le traitement qu'ils reçoivent permet d'empêcher l'apparition des symptômes.

Avant le dépistage systématique, et encore aujourd'hui dans de nombreux pays, les enfants atteints de cette maladie présentaient divers symptômes s'aggravant avec le temps.

Ainsi, dans les premières semaines de vie, les nouveau-nés atteints non traités peuvent présenter une jaunisse (ou ictère), c'est-à-dire une coloration jaune de la peau, qui persiste au-delà du dixième jour de vie. Une grosse langue (macroglossie), des difficultés alimentaires (difficultés à avaler et à téter), et une tonicité musculaire insuffisante (hypotonie) sont également des symptômes possibles. Ces bébés sont « calmes » et peu éveillés, souffrent de constipation, ont des pleurs rauques et leur peau est sèche et froide. Parfois, lorsque l'hypothyroïdie provient d'une synthèse anormale des hormones, les bébés présentent un goitre, c'est-à-dire un gonflement du cou correspondant à une grosse thyroïde.

Sans traitement, l'hypothyroïdie congénitale entraîne un retard de croissance et un ralentissement important du développement et des apprentissages. A terme, les enfants sont de petite taille (nanisme) et souffrent d'un déficit intellectuel irréversible sévère et d'une baisse de l'audition. Cette situation existe encore malheureusement dans les pays en voie de développement.

Comment expliquer les symptômes ?

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important sur la croissance et le développement de l'organisme. Elles sont, entre autres, nécessaires à la croissance de l'os et au développement du système nerveux, et donc du cerveau. L'absence ou l'insuffisance d'hormones thyroïdiennes au début de la vie, période où le cerveau se développe activement, entrave la croissance et le développement psychomoteur et ce, de façon définitive.

Quelle est son évolution ?

En France, du fait de la détection et du traitement précoce de la maladie, les enfants se développent tout à fait normalement et mènent une vie normale, à condition de prendre leur traitement à vie.

Le diagnostic

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ? Comment fait-on le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale ?

En France, l'hypothyroïdie congénitale fait l'objet d'un dépistage systématique à la naissance depuis 1978. En pratique, quelques gouttes de sang sont prélevées par une simple piqûre au talon au 3ème jour de vie de tous les nouveau-nés.

Le dépistage repose sur la mise en évidence d'un taux sanguin élevé de TSH, hormone qui contrôle la sécrétion des hormones thyroïdiennes. En effet, en cas d'hypothyroïdie, l'organisme essaie en vain de forcer la production des hormones thyroïdiennes en augmentant le taux de TSH dans le sang.

Ce dépistage est nécessaire, car à la naissance, très peu de nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale présentent des symptômes. Ainsi, avant le dépistage néonatal, le diagnostic n'était fait que dans 10 % des cas avant l'âge de 1 mois, et que dans 35 % des cas avant l'âge de 3 mois.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Après la découverte d'une hypothyroïdie congénitale, des examens complémentaires sont généralement réalisés dans le but de déterminer la cause de la maladie.

Une scintigraphie de la thyroïde est nécessaire pour observer le fonctionnement de la glande et la fabrication des hormones. La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale qui utilise un produit radioactif inoffensif (iode ou technétium radioactif) qui se fixe sur la thyroïde. Cet examen permet la plupart du temps de déterminer s'il y a une anomalie de la synthèse hormonale et de visualiser la thyroïde si elle n'est pas en position normale.

L'échographie permet également de localiser la thyroïde et de mettre en évidence les anomalies physiques (absence, développement insuffisant ou situation inadéquate).

Des analyses de sang sont également réalisées (pour mesurer le taux d'hormones thyroïdiennes) avant de mettre en place le traitement.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

En l'absence de traitement précoce, l'hypothyroïdie congénitale peut être confondue avec les autres causes de retard de développement intellectuel chez le nourrisson. Chez l'enfant, elle peut être confondue avec les maladies qui entraînent un retard de la croissance. Le dépistage et/ou le dosage des hormones thyroïdiennes dans le sang permet de faire facilement la différence.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Dans très peu de cas (environ 2 %), on sait que l'hypothyroïdie est d'origine génétique car plusieurs membres de la famille sont atteints. Ces cas familiaux concernent surtout les hypothyroïdies dues à des troubles de l'hormonosynthèse. L'hypothyroïdie se transmet alors de façon récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils ont, pour chaque grossesse, une probabilité de 1 sur 4 de donner naissance à un enfant malade.

Il est donc conseillé de discuter avec un généticien ou avec son pédiatre endocrinologue avant d'envisager une nouvelle grossesse.

Pour les personnes atteintes, le risque de donner naissance à des enfants atteints à leur tour est très faible. Quelle que soit la situation, le dépistage néonatal permet de mettre en place un traitement précoce et totalement efficace, si jamais un autre enfant atteint naissait dans la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels en sont les risques ?

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible, dès le résultat du dépistage (généralement à partir du 10ème ou 11ème jour de vie) et être poursuivi toute la vie. Il consiste à administrer une hormone thyroïdienne artificielle (lévothyroxine) à l'enfant, par voie orale, tous les jours, pour pallier le déficit.

Chez les bébés, l'hormone peut être administrée sous forme de gouttes, données dans un peu d'eau ou de lait, avant le biberon. Le médicament ne doit pas être donné directement dans un biberon que l'enfant pourrait ne pas finir. La lévothyroxine est également disponible sous forme de comprimés pour les enfants plus grands et les adultes.

Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont les risques ?

Prescrit dès la naissance ou les premières semaines de la vie, le traitement permet une croissance et un développement intellectuel tout à fait normaux.

Le suivi médical régulier des enfants permet d'adapter les doses et d'éviter qu'elles soient

insuffisantes ou, au contraire, excessives. Les doses prescrites doivent être scrupuleusement respectées car, aux bonnes doses, le traitement ne présente aucun risque, même pris toute la vie.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Le traitement doit être pris à vie, quotidiennement, ce qui peut être vécu comme une contrainte importante.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique peut être utile dans certains cas, surtout à l'adolescence, si l'enfant atteint accepte mal le fait de prendre un traitement qui lui paraît inutilement contraignant. Cependant, le dialogue avec l'endocrinologue et la famille, établi dès le plus jeune âge, permet souvent à l'enfant de prendre conscience de l'importance de son traitement.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il est indispensable de prendre le traitement de façon assidue. Une prise manquée ne peut pas être récupérée en doublant la dose suivante. Un traitement mal adapté ou mal suivi est responsable de l'apparition de signes d'hypothyroïdie : fatigue, constipation, frilosité. Une diminution des capacités intellectuelles (par exemple baisse de la concentration et difficultés d'apprentissage à l'école ou au travail) et/ou une baisse des performances physiques peuvent apparaître. L'hypothyroïdie peut alors aussi être responsable d'infertilité. Par ailleurs, il est conseillé de prendre l'avis de son médecin avant tout traitement même s'il semble, *a priori*, anodin, car certains médicaments (certains anticoagulants, anticonvulsivants ou antibiotiques) peuvent diminuer l'action des hormones thyroïdiennes.

Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

Les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale sont suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique (ainsi que par leur pédiatre habituel). Les adultes seront suivis toute leur vie par un endocrinologue.

Les besoins hormonaux varient avec la croissance (poids, âge) : l'endocrinologue s'assure donc régulièrement (par analyse sanguine) que le traitement est bien adapté.

Chez le bébé, des dosages hormonaux de contrôle sont pratiqués fréquemment (un tous les 15 jours puis tous les mois) par prise de sang. Chez l'enfant, un contrôle est réalisé tous les six mois environ.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, le personnel soignant doit être informé du traitement par les hormones thyroïdiennes et de sa dose. Ce traitement doit être maintenu en toute circonstance.

Peut-on prévenir cette maladie ?

En France, le dépistage systématique et le traitement permettent de contrer les effets de la maladie avant même qu'ils n'apparaissent.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Aujourd'hui, grâce au dépistage et au traitement, les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale ont un développement tout à fait normal et leur maladie n'a aucune conséquence sur leur vie familiale, professionnelle ou sociale. Leurs capacités physiques et intellectuelles sont tout à fait comparables à celles de la population générale, la seule condition étant de prendre le traitement quotidiennement, toute la vie.

Le traitement peut toutefois être difficile à accepter, surtout à l'adolescence. L'enfant peut avoir des périodes de déni, et refuser de prendre son médicament tous les jours, parce qu'il accepte mal sa différence. Sa famille et son entourage doivent être là pour l'accompagner. Les médecins qui le suivent pourront répondre à ses préoccupations et à celles de ses parents. Il est en effet très important que l'enfant comprenne ce qu'est sa maladie, dès son plus jeune âge, et qu'il ait conscience de l'importance du traitement. Il doit devenir autonome le plus rapidement possible pour la prise de son médicament.

Grossesse et hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie n'empêche pas d'avoir des enfants, mais les femmes enceintes doivent être suivies très rigoureusement sur le plan hormonal.

En effet, dès le début la grossesse, les femmes atteintes d'hypothyroïdie congénitale ont besoin d'une dose plus élevée d'hormone thyroïdienne, car ce sont les hormones maternelles qui servent au bon développement du cerveau du fœtus. Une hypothyroïdie de la mère pendant la grossesse peut donc être délétère pour le futur bébé. Pour que le traitement soit parfaitement adapté, il est conseillé aux femmes enceintes de réaliser des dosages d'hormones réguliers (toutes les 4 à 8 semaines) tout au long de la grossesse. Par ailleurs, dès 17 semaines de grossesse, une échographie doit être réalisée pour évaluer la taille de la thyroïde du fœtus afin de s'assurer qu'elle se développe normalement.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches menées sur l'hypothyroïdie congénitale ont plusieurs objectifs :

- Mieux comprendre les anomalies génétiques et les mécanismes à l'origine de certains cas d'hypothyroïdie.

- Mieux évaluer le devenir des adultes nés avec une hypothyroïdie dépistée et traitée dès la naissance (état de santé, fertilité, état de santé de leurs enfants...). On manque en effet de recul puisque la première génération « dépistée » a atteint l'âge de faire des enfants depuis peu seulement.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'existe pas d'association de patients pour cette maladie. Cependant, il existe un service permettant d'entrer en contact avec d'autres malades francophones atteints de

la même pathologie. Il est possible de s'y inscrire sur le site **www.orphanet.fr** dans la rubrique « Services aux malades » ou par téléphone en appelant **Maladies Rares Info Services** (numéro Azur 0 810 63 19 20).

Prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant une hypothyroïdie congénitale peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux, dans le cadre des affections de longue durée (ALD).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Juliane Léger

Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance
Hôpital Robert Debré, Paris

Professeur Michel Polak

Consultation du centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

Alliance Maladies Rares

Association Française des Conseillers en Génétique

L'ostéogenèse imparfaite

Maladie « des os de verre »
Maladie de Lobstein

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur l'ostéogenèse imparfaite. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que l'ostéogenèse imparfaite ?

L'ostéogenèse imparfaite, ou maladie « des os de verre », est une affection génétique, caractérisée par une fragilité osseuse et une faible masse osseuse à l'origine de fractures à répétition, survenant à la suite de traumatismes bénins. Cette maladie se manifeste très différemment d'un malade à l'autre : il ne s'agit pas d'une entité unique mais plutôt d'un groupe de maladies. Ceci est d'ailleurs confirmé sur le plan génétique puisque les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence des anomalies génétiques variées.

Le terme de « maladie de Lobstein » est parfois utilisé pour désigner l'ostéogenèse imparfaite. Il est employé plutôt pour les formes modérées alors que les formes sévères et mortelles (létales) sont parfois appelées « maladie de Porak et Durante ».

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie rare et l'on compte environ un malade pour 10 000 à 20 000 personnes, cependant la prévalence de l'affection (nombre de malades dans une population donnée) n'est pas connue avec exactitude. La maladie touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique.

Qui peut en être atteint ?

La maladie se révèle à un âge variable en fonction de sa gravité. Les formes les plus sévères apparaissent durant la vie intra-utérine, alors que les formes bénignes peuvent se manifester uniquement à l'âge adulte. Le plus souvent, cependant, les premières fractures surviennent au moment de l'acquisition de la marche.

Quelles sont les causes de la maladie ? Est-elle héréditaire? Est- elle contagieuse ?

Cette maladie est génétique et héréditaire. Elle est habituellement autosomique dominante avec une transmission de génération en génération. En revanche, elle n'est pas contagieuse.

L'ostéogenèse imparfaite est liée à une anomalie du collagène I. Le collagène est une protéine entrant dans la constitution du tissu de soutien de l'organisme. Il existe plusieurs types de collagène. Le type I entre plus particulièrement dans la composition de l'os, de la peau et des ligaments. Ce collagène de type I est constitué par trois chaînes protéiques : deux chaînes alpha 1 et une chaîne alpha 2. Le gène *COL1A1*, situé sur le chromosome 17, code pour la chaîne alpha 1 du collagène I et le gène *COL1A2*, localisé sur le chromosome 7, code pour la chaîne alpha 2. L'ostéogenèse imparfaite est due à une anomalie située dans l'un ou l'autre de ces gènes. Ces anomalies sont très nombreuses et varient d'une famille à l'autre. Des formes semblables sur le plan clinique sont souvent liées à des anomalies génétiques complètement différentes. Par ailleurs, dans certains cas assez rares, l'ostéogenèse imparfaite n'est due ni à une anomalie de *COL1A1*, ni à une anomalie de *COL1A2* mais à des anomalies situées dans d'autres gènes.

Quelles sont les manifestations de la maladie ?

Les principales manifestations de l'ostéogenèse imparfaite sont liées à la fragilité osseuse avec des fractures à répétition, survenant à la suite de traumatismes bénins. Ces fractures intéressent les os plats (côtes, vertèbres) mais surtout le corps (diaphyse) des os longs, notamment des membres inférieurs. Les fractures du fémur sont les plus courantes. Ces fractures sont souvent transverses et peu déplacées. Elles consolident dans les mêmes délais que les fractures survenant sur un os normal. Cependant, une consolidation en mauvaise position (cal vicieux) est possible. Certains cals sont trop volumineux (cals hypertrophiques) et on peut alors les confondre avec des tumeurs. La fréquence de ces fractures a tendance à diminuer avec l'âge surtout chez les femmes, grâce à la production d'hormones féminines (oestrogènes), de la puberté à la ménopause.

Les déformations osseuses peuvent être secondaires à des cals vicieux avec angulation, mais peuvent aussi survenir spontanément. Elles sont alors liées à la malléabilité de l'os qui n'arrive pas, en grandissant, à étirer les muscles et les tissus adjacents. Ces déformations peuvent atteindre les fémurs, les tibias, le bassin et le thorax, entraînant dans ce dernier cas une réduction de la capacité respiratoire.

Les déformations de la colonne vertébrale avec scoliose sont liées à des tassements vertébraux et au défaut de croissance des vertèbres. Elles sont très fréquentes et se combinent avec l'atteinte thoracique pour aggraver l'insuffisance respiratoire.

Les déformations crâniennes consistent en un déplacement vers le haut du trou occipital (ouverture à la base du crâne qui laisse passer la moelle épinière) avec des premières vertèbres semblant enfoncées dans la cavité crânienne. On appelle cette déformation « impression basilaire ». Parfois cette déformation est à l'origine de complications se manifestant par des maux de tête (céphalées), des réflexes vifs avec faiblesse des membres inférieurs, ou par une atteinte des nerfs crâniens tel que le trijumeau. Ces symptômes doivent faire pratiquer un examen en résonance magnétique nucléaire (IRM). Enfin, le visage peut être un peu déformé et avoir un aspect triangulaire avec un petit menton.

Les radiographies du crâne permettent de mettre en évidence des os wormiens (qui ressem-

blent à des os surnuméraires et dont l'apparition est liée à un défaut d'ossification).

La petite taille est très fréquente dans l'ostéogenèse imparfaite.

Enfin, d'autres manifestations sont possibles :

- l'atteinte de la tunique externe de l'œil (sclérotique) avec un aspect bleuté du blanc de l'œil.

- la surdité fréquente à l'âge adulte mais pouvant survenir dès l'âge de dix ans. Elle n'est jamais profonde.

- l'hyperlaxité ligamentaire, présente chez 70% des malades et responsable entre autres de pieds plats.

- la fragilité de la peau et des capillaires, à l'origine d'hématomes et de saignements de nez (épistaxis), surtout chez l'enfant. Il semble aussi exister des troubles de la fonction plaquettaire majorant ces symptômes.

- la dentinogenèse imparfaite correspond à une fragilité de l'ivoire composant la dent. Elle concerne surtout les dents de lait, provoquant leur usure prématurée. Sur les radiographies, on constate une oblitération des canaux pulpaires.

- enfin, des anomalies cardio-vasculaires ont été signalées chez l'adulte, à type de dilatations, anévrysmes ou rupture des cavités cardiaques, de l'aorte ou des vaisseaux sanguins cérébraux.

Il faut signaler que la maladie est de sévérité très variable d'un malade à l'autre et que la plupart des personnes atteintes ne présentent pas la totalité des anomalies décrites ci-dessus.

Du fait de cette grande variabilité (hétérogénéité) clinique, les médecins ont essayé d'établir une classification des différentes formes de la maladie. La classification de Sillence est la plus utilisée : elle comprend quatre types.

- Le type I : représente les formes les plus fréquentes. Ce sont des formes modérées où il y a assez peu de fractures et de déformations. Les fractures surviennent habituellement après la naissance. La taille est proche de la normale. Les sclérotiques sont de teinte bleue. La dentinogénèse imparfaite est présente dans le type I A mais absente dans le I B.

- le type II : représente les formes graves, non compatibles avec la vie (létales). Les fractures sont déjà présentes avant la naissance et le crâne est facilement déformable. Les enfants décèdent habituellement très tôt du fait d'une insuffisance respiratoire.

- le type III : représente les formes sévères mais non mortelles. Les fractures surviennent précocement et assez souvent avant la naissance ; elles s'accompagnent d'une déformation de la colonne vertébrale (cyphoscoliose) et d'une petite taille. Les sclérotiques sont de couleur variable. Il peut y avoir une dentinogénèse imparfaite.

- le type IV : est caractérisé par des sclérotiques blanches. Il y a des déformations des os longs, du crâne et des vertèbres (vertèbres aplaties : platyspondylie). La gravité est intermédiaire entre celle du type I et celle du type III. La dentinogénèse imparfaite n'est pas toujours présente.

Comment expliquer les symptômes ?

L'ostéogenèse imparfaite est due à une anomalie du collagène de type I, qui constitue la trame de l'os. Il s'agit soit d'une diminution du nombre de fibres de collagène (anomalies quantitatives), soit de la production d'un collagène anormal (anomalies qualitatives).

Quelle est son évolution ?

La maladie évolue très différemment d'un malade à l'autre en fonction des différents types décrits précédemment. Il est donc impossible de faire un pronostic de façon générale. Celui-ci doit être fait au cas par cas. L'évolution est toujours plus favorable lorsque le malade peut bénéficier d'une prise en charge précoce, continue et prolongée tout au long de la vie.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Lorsque le diagnostic n'est pas porté à la naissance, voire en cours de grossesse, comme dans les formes néonatales graves, il est fait lorsque l'enfant commence à marcher. Cependant, il peut aussi n'être fait qu'à l'âge adulte dans les formes très modérées.

Le diagnostic repose surtout sur les signes cliniques (fractures à répétition, sclérotiques bleues...) et radiologiques (ostéoporose et présence d'os wormiens sur les radiographies du crâne). La densitométrie osseuse peut servir à confirmer le diagnostic. Cet examen est une mesure globale de la densité de l'os et est ainsi le reflet de sa solidité. En revanche, les difficultés d'analyse génétique font qu'il est très difficile de confirmer le diagnostic d'ostéogenèse imparfaite par cette méthode.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles?

Les maladies avec lesquelles on peut confondre l'osteogénèse imparfaite varient en fonction de l'âge de l'enfant :

- en cours de grossesse, le diagnostic est assez facile à faire s'il existe des fractures. En revanche devant une incurvation des fémurs, il faut faire la différence avec d'autres maladies osseuses : dysplasie campomélique, syndrome de Stüve et Wiedemann... Dans cette situation, la déformabilité du crâne sous la sonde d'échographie est un élément en faveur du diagnostic d'ostéogenèse imparfaite.

- à la naissance, on peut confondre l'ostéogenèse imparfaite avec l'hyperparathyroidie, l'I cell disease (mucolipidose de type II) et la dysplasie avec gracilité des os.

- dans l'enfance, et c'est là le principal problème de diagnostic différentiel, il ne faut pas confondre l'ostéogenèse imparfaite et le syndrome des enfants battus (syndrome de Silvermann) beaucoup plus fréquent que l'ostéogenèse imparfaite. Ce problème se pose chez des enfants âgés de 6 à 18 mois, qui présentent des fractures des os longs ou des fractures vertébrales. La symptomatologie est très voisine entre les deux affections et il ne faut pas compter sur la présence de sclérotiques bleues pour faire la différence entre les deux maladies car ce signe est inconstant. Il faut donc être très prudent car il est catastrophique de se tromper ; les répercussions sur le plan psychologique peuvent être très graves pour l'enfant et sa famille. En cas de doute, il faut faire faire des radiographies du crâne à la

recherche d'os wormiens dont la présence est en faveur de l'ostéogenèse imparfaite, parfois s'aider de la densitométrie et surtout demander un avis spécialisé.

- chez l'adolescent et l'adulte jeune, il ne faut pas confondre l'ostéogenèse imparfaite avec des leucémies ou des maladies de système (maladies atteignant un tissu présent dans plusieurs organes différents).

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare?

Il n'y a pas vraiment moyen de dépister cette maladie avant l'apparition des signes cliniques, notamment des fractures. On peut tout au plus faire des radiographies du squelette à la recherche d'une ostéoporose ou d'os wormiens. Si l'anomalie génétique est connue dans une famille, il est éventuellement possible de la rechercher chez les personnes à risque de cette famille. Cependant, ceci est loin d'être réalisable dans tous les cas car l'anomalie génétique n'est pas toujours mise en évidence.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie, dans la grande majorité des cas, est de transmission autosomique dominante, ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Une personne malade a un risque sur deux d'avoir des enfants atteints à leur tour, quelque soit leur sexe. Il existe habituellement une relative homogénéité intrafamiliale, ce qui signifie que toutes les personnes atteintes de la famille ont une forme de la même sévérité.

Il est aussi possible qu'un enfant malade soit né de deux parents indemnes car les nouvelles mutations (néomutations) sont très fréquentes. Dans ces cas là, on note souvent que l'âge paternel est plus élevé que dans la population générale.

Il y a également 6 à 10% de ce qu'on appelle des « mosaïques germinales » : dans ces situations, les parents sont indemnes de la maladie mais l'un des deux est porteur de l'anomalie génétique dans certaines de ses cellules reproductives (ovocytes ou spermatozoïdes). Les gonades (ovaires ou testicules) possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas : c'est ce qu'on appelle une mosaïque ou mosaïcisme. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une mutation nouvelle (néomutation).

Enfin, beaucoup plus rarement la transmission peut être récessive autosomique : seuls des frères et sœurs pourront être atteints dans une fratrie et la maladie ne se transmettra pas à la génération suivante. Devant la complexité du problème, il est indispensable que les personnes concernées qui se posent des questions sur le risque encouru par leur descendance rencontrent un médecin généticien. Lui seul pourra, dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, leur donner des informations parfaitement adaptées à leur cas particulier.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, dans certains cas. C'est l'échographie qui permettra le plus souvent de faire ce diagnostic. Cet examen mettra en évidence une brièveté ou une incurvation des membres, voire des

fractures. Le crâne est souvent mou et peut être déprimé par la sonde d'échographie. On peut découvrir ces anomalies chez un fœtus à risque du fait de ses antécédents familiaux ou chez un fœtus sans risque particulier lorsqu'il s'agit d'un premier cas dans une famille. Cette découverte est plus ou moins tardive au cours de la grossesse. Le diagnostic par analyse de l'ADN fœtal est possible également, mais uniquement s'il y a déjà un malade dans la famille et que l'anomalie génétique a pu être mise en évidence chez celui-ci. Un diagnostic prénatal moléculaire après biopsie de trophoblaste ou amniocentèse pourra alors être envisagé pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint ou dont l'un des membres a une forme grave. Il faut cependant savoir que l'analyse génétique dans l'ostéogenèse imparfaite est très complexe et qu'une anomalie ne peut pas toujours être mise en évidence. En effet, les gènes en cause sont très grands et les anomalies très diverses.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, actuellement il n'y a pas de traitement curatif pouvant apporter une guérison définitive, mais il est indispensable de proposer à ces enfants diverses mesures permettant de traiter les symptômes au cas par cas.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de la maladie ?

La prise en charge rééducative est indispensable et doit être poursuivie toute la vie. Elle est indiquée dès la naissance en apprenant aux parents à manipuler leur enfant sans anxiété et sans danger. La rééducation contribue aussi à la lutte contre la douleur et au maintien de l'autonomie en assurant un bon développement musculaire et une meilleure mobilité articulaire. Elle prévient aussi l'ostéoporose d'immobilisation. La kinésithérapie respiratoire permet d'améliorer la fonction pulmonaire. La balnéothérapie a aussi son utilité. Cette rééducation doit être précoce, douce et si possible active.

La prise en charge orthopédique et chirurgicale est bien sûr primordiale. De façon générale, en cas de fracture, il faut assurer une contention la plus légère et la moins longue possible. Il faut éviter au maximum toute immobilisation prolongée qui aggraverait l'ostéoporose et majorerait le risque de fracture. En cas de fractures à répétition des membres inférieurs ou dans les formes néonatales graves, il faut envisager un enclouage des os avec mise en place de clous télescopiques à l'intérieur de l'os. Cet enclouage permet à la fois de corriger les déformations et de consolider les os. Pour la colonne vertébrale, le traitement est assez complexe et repose sur l'arthrodèse vertébrale postérieure (tiges fixées à l'arrière de la colonne). Celle-ci permet de stabiliser la colonne et permet la position assise chez un malade en fauteuil roulant.

La prise en charge médicale est complémentaire des deux précédentes. Divers traitements médicaux ont été proposés mais aucun d'entre eux n'a véritablement fait la preuve de son efficacité, en dehors des biphosphonates. Ces substances s'opposeraient à la résorption osseuse. Elles sont surtout utilisées chez l'enfant. Elles contribuent à diminuer les douleurs et les fractures et permettent une meilleure mobilisation. Le pamidronate (Aredia®) est administré en perfusion (par voie intra-veineuse), à un rythme et à des doses variables suivant l'âge de l'enfant. Ce traitement est bien toléré en dehors de fièvre à la première cure et d'un risque d'hypocalcémie (baisse du taux de calcium sanguin) qui peut être prévenu par

l'administration de calcium et de vitamine D. Cette thérapeutique reste cependant en cours d'évaluation. Une surveillance attentive doit être instituée et le traitement administré sur des périodes limitées avec des arrêts sinon il existe un risque d'ostéosclérose (densification de l'os) et d'anomalies du modelage osseux, tout aussi redoutables que la maladie elle-même. Les biphosphonates semblent aussi être à l'origine d'une surcharge pondérale, très néfaste à la réadaptation de ces enfants. Quelques cas d'uvéite (inflammation de l'œil) ont aussi été rapportés. Du fait de ces incertitudes, seuls les enfants atteints de formes moyennes ou sévères seront traités par voie veineuse.

Par ailleurs, il faut traiter les douleurs, toujours présentes, par des analgésiques (médicaments contre la douleur).

Le traitement de la surdité est variable selon les situations. Il repose sur une intervention chirurgicale délicate, du fait de la fragilité osseuse ou sur un appareillage.

Les problèmes dentaires liés à la dentinogenèse imparfaite peuvent nécessiter la pose de couronnes, voire même d'implants dentaires. Le traitement préventif par fluor est efficace et doit être prescrit. Il faut insister aussi sur une bonne hygiène buccale.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, à la fois pour l'enfant et sa famille.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Une bonne hygiène de vie et la pratique régulière d'activités physiques adaptées semblent très importantes pour l'évolution des malades.

Comment se faire suivre ?

Pour les malades français, il existe actuellement des consultations spécialisées pour l'ostéogenèse imparfaite et les maladies osseuses ainsi qu'un centre de référence labellisé (centre spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge d'une ou plusieurs maladies rares). Les coordonnées de ces consultations et du centre sont disponibles sur Internet (site www.orpha.net) ou par téléphone en appelant Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20 (numéro Azur, prix d'une communication locale).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les problèmes d'urgence dans l'ostéogenèse imparfaite sont liés aux fractures. En cas de suspicion d'une telle fracture, il faut réaliser une immobilisation par une attelle et calmer la douleur par de la morphine par voie orale. Ensuite il faut diriger le malade vers son centre de référence habituel. Si ce n'est pas possible, il faut spécifier au service d'urgence où est transféré le malade de ne pas poser de plâtre et de ne pas opérer mais de prendre contact avec le centre où est suivi le malade.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le retentissement de la maladie sur la vie est bien sûr fonction de la sévérité de celle-ci. Les formes bénignes sont compatibles avec une vie normale à condition d'éviter les sports à risque traumatique élevé.

Sur le plan scolaire, la plupart des enfants peuvent être accueillis dans les structures de l'Education Nationale en France. Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) sera établi avec l'Education Nationale. Ce PAI comportera notamment un protocole d'urgence sur la conduite à tenir en cas de fractures. Dans certains cas, il sera nécessaire de prévoir la présence d'une auxiliaire de vie scolaire pour accompagner l'enfant dans son intégration scolaire. Des modèles de PAI peuvent être trouvés sur le site Internet Integrascol (www.integrascol.fr).

Ensuite, il faudra prévoir une orientation professionnelle adaptée à l'état du malade. A l'âge adulte, en fonction de la gravité de son affection, le malade pourra faire appel à la COTOREP, soit pour obtenir un statut de travailleur handicapé soit pour obtenir une allocation d'adulte handicapé s'il ne peut travailler.

Les personnes atteintes peuvent mener une vie familiale et avoir des enfants si elles le désirent, malgré le risque de transmission d'un sur deux. Les femmes atteintes peuvent mener des grossesses à terme. Cependant, certaines d'entre elles peuvent présenter durant la grossesse des douleurs de la colonne lombaire, voire des fractures du bassin ou des vertèbres. Les complications vertébrales sont souvent retrouvées après la grossesse et les médecins déconseillent les périodes d'allaitement trop prolongées chez les femmes ayant eu des fractures vertébrales.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des recherches sont menées dans le domaine des thérapies génique et cellulaire. La thérapie génique dans l'ostéogenèse imparfaite pose des problèmes complexes car la maladie est hétérogène sur le plan génétique.

Des techniques basées sur des greffes de cellules souche de moelle osseuse sont également en cours d'investigation.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Vous pouvez vous rapprocher des associations consacrées à l'ostéogenèse imparfaite. Les coordonnées sont disponibles sur le site d'**Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services**.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr. Martine Le Merrer

Centre de référence pour les maladies osseuses constitutionnelles - Service de génétique médicale
Hôpital Necker - Enfants Malades Paris

Dr. Véronique Forin

Unité de rééducation pédiatrique
CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau - Paris

Association Française de Conseillers en Génétique

Association Ostéogenèse Imparfaite

La bêta-thalassémie

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la bêta-thalassémie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la bêta-thalassémie ?

La bêta-thalassémie (ou thalassémie *bêta*) est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps. Les bêta-thalassémies sont de sévérité variable : certaines formes n'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent la vie en danger. Les bêta-thalassémies sévères (dites majeures et intermédiaires) se caractérisent par une anémie (manque de globules rouges et d'hémoglobine). Celle-ci se traduit par une pâleur, une grande fatigabilité, parfois des vertiges et des essoufflements. L'anémie peut s'accompagner de complications diverses (problèmes de croissance, déformations osseuses...). Selon la gravité de l'anémie, les premiers signes vont apparaître dans la petite enfance (entre 6 et 12 mois) ou plus tardivement. Dans les formes majeures, des transfusions sanguines régulières systématiques sont nécessaires pour permettre une croissance et une activité normales (*voir plus loin*).

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

La bêta-thalassémie atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), du Moyen-Orient, d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et d'Afrique noire. Elle atteint autant les femmes que les hommes.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence globale (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de la bêta-thalassémie n'est pas précisément connue puisqu'elle varie énormément selon les régions du monde. On estime à 100 000 par an le nombre d'enfants dans le monde naissant avec une forme grave de bêta-thalassémie et à 10 000 le nombre de malades vivant en Europe et en Amérique du Nord. En France, il y a environ 350 personnes atteintes de formes sévères dont près de 70 % sont des formes majeures (*voir plus loin*). Cela correspond à une

prévalence d'environ 1/200 000. Les malades sont pour la plupart originaires d'Italie et d'Afrique du Nord.

A quoi est-elle due ?

La bêta-thalassémie est due à une anomalie de l'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine contenue dans les globules rouges circulant dans le sang. Elle permet de transporter l'oxygène (inspiré dans les poumons) et de le redistribuer à tout l'organisme : il s'agit donc d'une protéine indispensable à la vie. L'hémoglobine est constituée de quatre « briques », appelées chaînes, assemblées entre elles : deux briques de type alpha et deux briques de type bêta (*figure 1*).

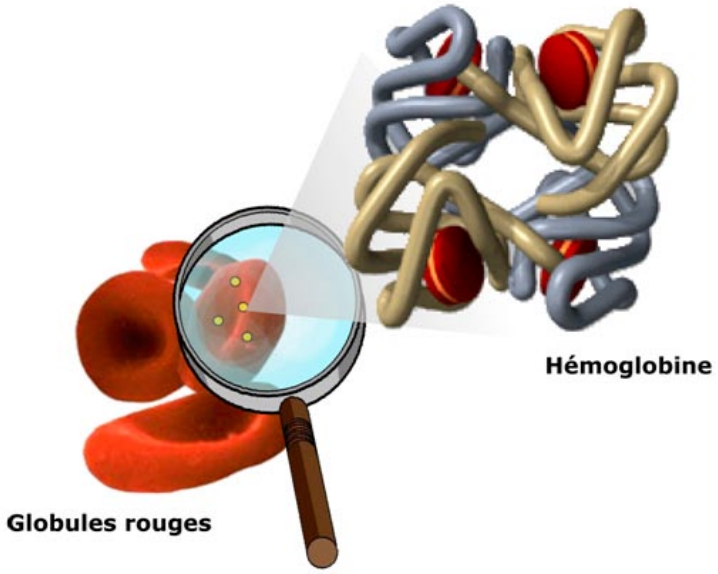


Figure 1
Chaque globule rouge contient de nombreuses molécules d'hémoglobine. Elles sont formées de deux chaînes alpha (en beige) et de deux chaînes bêta (en bleu). Les disques rouges représentent les sites sur lesquels se fixe l'oxygène (hèmes).
D'après http://ici.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/proteines_2.htm.

En cas de bêta-thalassémie, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle, ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale.

La fabrication des chaînes bêta est commandé par le gène « *bêta globine* », localisé sur le chromosome 11. C'est l'altération (mutation) du gène *bêta globine* qui est responsable de la maladie (*figure 2*). Environ 200 mutations différentes du gène *bêta-globine* sont responsables de thalassémie.

Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, la bêta-thalassémie n'est pas contagieuse.

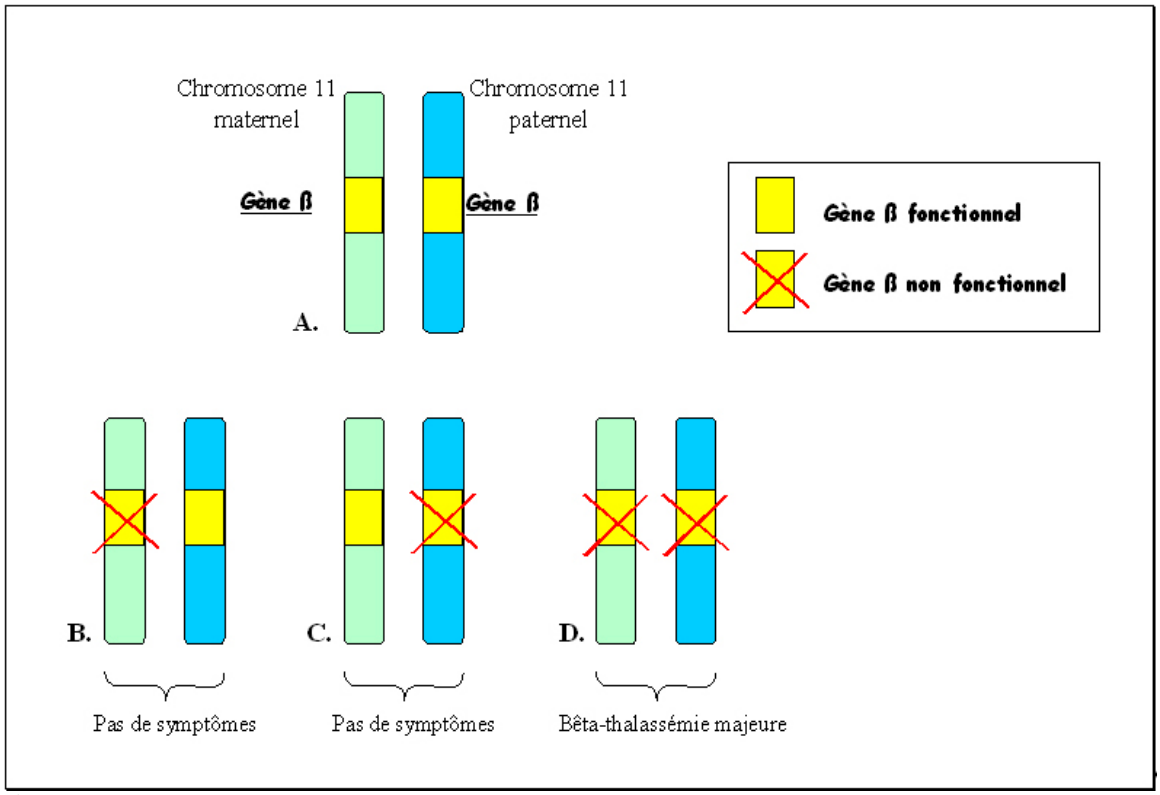


Figure 2
Nous possédons tous chaque chromosome en double, l'un provenant du père, l'autre de la mère. Sur chaque chromosome 11, il y a un gène commandant la production des chaînes bêta de l'hémoglobine. Chaque personne possède donc 2 gènes bêta. L'individu A est sain, puisque ses 2 gènes bêta fonctionnent normalement. Les individus B et C n'ont qu'un gène défectueux sur les 2, ce qui n'a, en règle générale, pas de conséquence sur leur santé. L'individu D, en revanche, n'a aucun gène bêta fonctionnel ; il est le plus souvent atteint d'une forme majeure de la maladie.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la bêta-thalassémie sont très variables d'une personne à l'autre, et dépendent principalement du degré d'altération des gènes *bêta*. Ainsi, une personne atteinte de bêta-thalassémie peut, soit produire des chaînes bêta en quantité réduite, soit n'en produire aucune, ce qui donnera des symptômes beaucoup plus sévères et précoces.

Bêta-thalassémie majeure (anémie de Cooley)

Lorsque les deux gènes *bêta* sont altérés, la production d'hémoglobine normale est très insuffisante voire nulle, ce qui se traduit par des symptômes sévères.

Les premières manifestations de la thalassémie majeure apparaissent généralement entre 6 et 12 mois.

L'anémie, qui désigne un manque d'hémoglobine et de globules rouges, entraîne un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse. Le nourrisson peut sembler très fatigué, pleurer beaucoup et manger moins, s'essoufflant à la prise des biberons. Ses lèvres, sa langue et les paumes de ses mains peuvent aussi sembler pâles ou de couleur jaune. Une véritable jaunisse (ictère) peut également apparaître : elle se voit au niveau du « blanc » des yeux qui devient jaunâtre. Les enfants peuvent parfois perdre l'appétit.

Par ailleurs, en cas d'anémie sévère prolongée, le volume du foie et de la rate augmente. L'augmentation du volume du foie est appelée « hépatomégalie », celle de la rate « splénomégalie ». La rate est un organe situé en haut à gauche de l'abdomen et dont un des rôles

est de filtrer le sang et d'éliminer les substances nuisibles (bactéries, toxines, mais aussi globules rouges anormaux...).

Chez certains enfants, surtout en l'absence de traitement, des manifestations osseuses peuvent apparaître : les os du visage s'épaississent (déformation des mâchoires, aplatissement de la racine du nez, espacement excessif des yeux). De plus, l'anémie sévère peut conduire à un retard de croissance.

Cependant, tous ces signes sont absents lorsque l'enfant reçoit des transfusions régulières.

La formation de calculs (sorte de cailloux) à l'intérieur de la vésicule biliaire peut survenir. La vésicule biliaire est un petit organe situé à côté du foie et qui participe à la digestion. Le plus souvent, les calculs biliaires (lithiase biliaire) ne sont pas gênants, mais ils peuvent provoquer de vives douleurs (souvent la nuit ou après un repas) dans le ventre, en haut à droite ou sous l'épaule droite (coliques biliaires). Il faut parfois retirer la vésicule biliaire par chirurgie (cholécystectomie).

Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, atteints de bêta-thalassémie sévère sont très sensibles aux infections surtout si leur rate a été enlevée (*voir plus loin*). Les infections auxquelles ces enfants sont particulièrement sensibles sont les pneumonies (infections des poumons), les méningites (infections de l'enveloppe du cerveau), les septicémies (infections graves généralisées) et la grippe.

Bêta-thalassémie intermédiaire

Dans la bêta-thalassémie intermédiaire, les deux gènes *bêta* sont altérés, mais ils permettent tout de même la fabrication d'hémoglobine en quantité réduite. Les symptômes sont donc beaucoup moins importants que dans l'anémie de Cooley. On parle de bêta-thalassémie intermédiaire, représentant 10 à 20 % des bêta-thalassémies sévères. L'anémie est moins importante et assez bien tolérée par les malades. Les signes apparaissent plus tardivement, après l'âge de 2 ans (parfois beaucoup plus tard) et les personnes atteintes n'ont théoriquement pas besoin de transfusions sanguines, en tous cas pas tous les mois comme dans les formes majeures. Cependant, l'anémie peut s'aggraver brutalement, en cas d'infection par exemple, et nécessiter alors une transfusion. Les calculs biliaires sont fréquents.

Les enfants atteints de cette forme atténuée de bêta-thalassémie ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète.

L'augmentation du volume de la rate (splénomégalie) est très fréquente. Lorsque la splénomégalie est volumineuse, une sensation de lourdeur ou d'inconfort ressemblant à un poids dans le ventre peut apparaître. Il faut souvent retirer la rate par chirurgie (splénectomie, voir plus loin « *Le traitement* »).

Bêta-thalassémie mineure

La bêta-thalassémie mineure est due à la mutation d'un seul des deux gènes bêta. Généralement, cette forme n'a pas de conséquence sur la santé, puisque l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et de fabriquer suffisamment de chaînes bêta pour produire un taux d'hémoglobine normal ou proche de la normale.

Cependant, les globules rouges sont de taille inférieure à la normale (on parle de microcytose), ce qui se voit lors des analyses de sang. La thalassémie mineure peut être confondue avec un manque de fer qui entraîne également une petite taille des globules rouges. Une prise de sang permet facilement au médecin de différencier les deux situations.

Comment expliquer les symptômes d'anémie ?

Lorsque les deux gènes *bêta* sont altérés, trop peu de chaînes bêta sont fabriquées pour assurer une production normale d'hémoglobine. Les différences de sévérité de la maladie d'une personne à l'autre correspondent à la nature de l'anomalie génétique en cause. Ainsi, dans certains cas, le gène muté ne fabrique plus aucune chaîne bêta (on parle de bêta-0-thalassémie). Dans d'autres cas, le gène altéré fabrique moins de chaînes bêta que la normale mais en fabrique tout de même un peu (on parle de bêta-(+)-thalassémie).

Il y a un déséquilibre entre le nombre de chaînes alpha produites (qui est normal) et le nombre de chaînes bêta (très insuffisant).

Ces chaînes alpha en surnombre vont s'accumuler dans les globules rouges et les cellules qui les fabriquent, les endommageant et accélérant leur destruction. Le manque d'hémoglobine est donc lié à la destruction des cellules produisant les globules rouges, mais aussi à la destruction excessive du peu de globules rouges formés. Ce sont les deux causes de l'anémie.

Comme c'est au niveau de la rate, qui joue entre autres un rôle de filtre, que sont détruits les globules rouges contenant les amas de chaînes alpha, l'activité d'élimination des déchets de la rate est augmentée : son volume augmente parallèlement (splénomégalie).

En outre, comme les globules rouges sont très fragiles, ils se cassent facilement. Ils libèrent alors l'hémoglobine qui est rapidement transformée en bilirubine, qui est un pigment brun-jaune. C'est cette bilirubine libre qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de la jaunisse. C'est également elle qui risque de s'accumuler dans la vésicule biliaire et de former des calculs.

Enfin, en cas d'anémie sévère, le corps va tenter d'augmenter la fabrication de globules rouges pour compenser le manque d'hémoglobine. Or, les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse (substance gélatineuse contenue à l'intérieur des os). Lorsque la moelle osseuse travaille de façon excessive pour produire des globules rouges, cela a pour conséquence d'élargir certains os (comme ceux du visage). Cette augmentation de production est hélas inefficace car les nouveaux globules rouges sont peu nombreux à être fabriqués et rapidement détruits.

Quelle est son évolution ?

L'évolution et le pronostic de la maladie dépendent bien évidemment de sa sévérité. Les formes mineures n'ont généralement aucune conséquence sur la santé. Les formes intermédiaires permettent aux enfants d'avoir une croissance et une puberté satisfaisantes. Ils ne seront pas transfusés ou seulement de façon occasionnelle. La bêta-thalassémie majeure ou anémie de Cooley nécessite en revanche la mise en place de transfusions régulières. L'espérance de vie des personnes atteintes d'anémie de Cooley, très mauvaise en l'absence de tout traitement, est en constante amélioration depuis 40 ans grâce à une meilleure prise en charge. A l'âge adulte, chez les malades atteints de forme intermédiaire ou majeure, des complications au long cours (chroniques) liées à la maladie elle-même ou aux transfusions peuvent survenir. Ces complications (atteintes cardiaques, déficiences hormonales ou diabète, ostéoporose, ulcère de jambe) peuvent retentir sur la qualité de vie.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la bêta-thalassémie ? En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la bêta-thalassémie se fait sur simple analyse de sang, lorsqu'un enfant présente des symptômes d'anémie. Au laboratoire d'analyses, une numération sanguine est effectuée : elle consiste notamment à compter les différents éléments du sang, dont les globules rouges.

L'analyse de sang permet de confirmer l'anémie (nombre de globules rouges anormalement bas) et de mettre en évidence un taux anormal d'hémoglobine dite fœtale. Présente en grande quantité chez les fœtus et les nouveau-nés, cette hémoglobine fœtale disparaît normalement peu à peu, après la naissance. Chez les personnes atteintes de bêta-thalassémie, l'hémoglobine fœtale (ou F) continue d'être produite pour compenser l'insuffisance d'hémoglobine normale adulte (composée comme on l'a vu de 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta). De plus, une autre forme d'hémoglobine, l'hémoglobine A2, présente normalement en petite quantité (environ 2 à 3 % de l'hémoglobine totale), voit également son taux augmenter. Grâce à un procédé séparant les différentes hémoglobines (« électrophorèse » ou « HPLC »), la mise en évidence des taux anormalement élevés d'hémoglobine F et A2 permet de confirmer le diagnostic.

Quant aux formes mineures de bêta-thalassémie qui n'ont pas de manifestations particulières, elles peuvent, dans presque tous les cas, être détectées par une simple analyse de sang.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La bêta-thalassémie peut être confondue avec un déficit en fer, responsable également d'une anémie et d'une grande fatigue. Elle peut aussi être confondue avec les autres anémies par défaut de production ou par destruction excessive des globules rouges (alpha-thalassémie et drépanocytose notamment). Cependant, le test d'analyse de l'hémoglobine permet de faire la différence.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Il est souvent possible de dépister la bêta-thalassémie majeure à la naissance, au moment du dépistage systématique d'une autre maladie de l'hémoglobine, la drépanocytose, qui se fait au 3ème jour de vie chez tous les bébés « à risque » (d'origine africaine ou méditerranéenne, entre autres). Ce dépistage peut mettre en évidence l'absence d'hémoglobine adulte (Hb A) qui est normalement produite en petite quantité dès la naissance (5 à 10 %).

Au bout de quelques mois de vie, l'électrophorèse de l'hémoglobine va aussi révéler une quantité anormale d'hémoglobine fœtale persistante, même avant que les premiers symptômes n'apparaissent.

Ce dépistage peut être effectué dans les familles à risque (si un des frères et sœurs est atteint, ou si les parents savent qu'ils sont porteurs de l'anomalie génétique).

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission ?

La bêta-thalassémie est due à une anomalie génétique héréditaire. La fabrication des chaînes bêta de l'hémoglobine est « commandée » par un gène, présent en deux exemplaires hérités de chaque parent (l'un provient du père, l'autre de la mère).

La transmission de la bêta-thalassémie se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (*figure 3*).

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

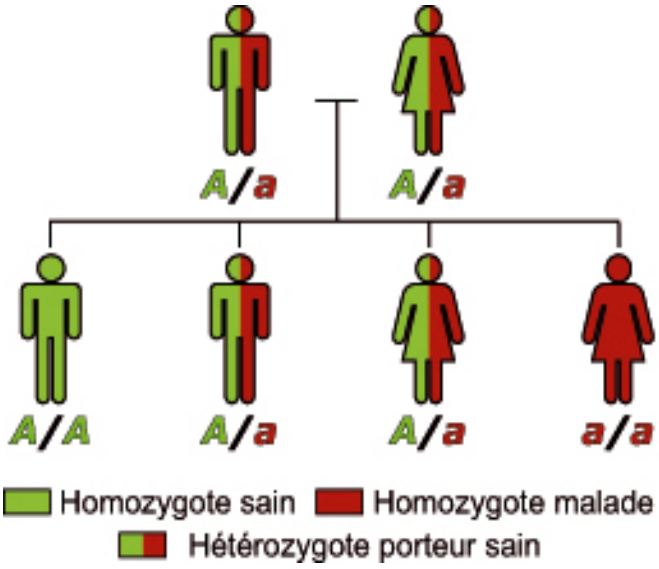


Figure 3
Illustration de la transmission autosomique récessive.
Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de bêta-thalassémie majeure ou bêta-thalassémie intermédiaire (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a ne sont pas malades (thalassémie mineure) mais ils sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.
L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Le risque de transmettre une maladie autosomique récessive, quelle qu'elle soit, est plus élevé en cas de mariage consanguin.
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm)

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a un risque de donner naissance à un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal à chaque grossesse. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître sera malade ou non.

Les deux techniques de prélèvement utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales.

L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers l'abdomen. Cet examen est proposé vers la 15ème semaine de grossesse.

Le prélèvement des villosités choriales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale. Le test est généralement réalisé vers la 11ème semaine de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et, s'il s'avère que le bébé est atteint de la forme la plus grave de la maladie (thalassémie majeure), les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

Peut-on faire un diagnostic pré-implantatoire ?

Les techniques plus récentes de diagnostic pré-implantatoire (DPI) ont été déjà été appliquées à la thalassémie, dans des cas très particuliers. Le DPI consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie sur des embryons obtenus par fécondation *in vitro*. Cette technique permet de sélectionner les embryons qui n'ont pas la thalassémie majeure pour les implanter dans l'utérus et éviter ainsi aux parents l'épreuve de l'interruption médicale de grossesse tardive.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le diagnostic d'un cas de bêta-thalassémie dans une famille peut mener à la recherche de la maladie chez les autres membres de la famille (enquête familiale). Des tests permettent de dépister les porteurs sains (personnes qui possèdent un seul gène muté et qui ne sont pas malades) ; cela peut être le cas des frères et sœurs d'un enfant malade. Ils sont alors informés du fait qu'un enfant conçu par deux porteurs sains a une probabilité de 1 sur 4 d'être atteint d'une forme grave de bêta-thalassémie, et que leur conjoint pourra être testé, s'il le souhaite, avant tout projet de grossesse.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Outre la greffe de moelle osseuse (*voir plus loin*), concernant certains des patients atteints de thalassémie majeure et permettant de guérir la bêta-thalassémie, le traitement par transfusions régulières corrige l'anémie lorsque celle-ci est trop sévère, et limite ses complications.

Les traitements évoqués ci-dessous concernent les formes sévères de bêta-thalassémie. Le choix du traitement est influencé par l'âge du malade, la sévérité de la maladie et la réaction aux traitements.

Correction de l'anémie

La transfusion sanguine

Les personnes atteintes d'anémie de Cooley ne fabriquent pas assez d'hémoglobine pour vivre et des transfusions sanguines régulières leur sont indispensables. Elles sont effectuées environ tous les mois.

La transfusion consiste à injecter au malade du sang ou des globules rouges prélevés sur un donneur pour maintenir un niveau acceptable de globules rouges dans le sang. Elle se fait à l'hôpital généralement lors d'une séance d'hôpital de jour. Une nouvelle transfusion est effectuée lorsque les globules rouges transfusés précédemment ont été détruits. Un taux d'hémoglobine correct est ainsi maintenu en permanence.

La plupart du temps, les enfants et les adultes atteints de bêta-thalassémie intermédiaire supportent bien l'anémie. Ils se fatiguent plus vite que les autres mais n'ont généralement pas besoin de traitement particulier. Cependant, il arrive que l'anémie s'aggrave, en raison par exemple d'une infection ou d'une grossesse ; des transfusions occasionnelles seront donc nécessaires.

Splénectomie

Dans certains cas, il est recommandé de retirer la rate par chirurgie afin d'éliminer le siège de destruction des globules rouges. Cette opération est appelée splénectomie. Elle est consseillée lorsque les besoins de transfusions sont trop élevés chez les personnes atteintes de thalassémie majeure et pour diminuer l'anémie quand elle est mal tolérée chez celles atteintes de thalassémie intermédiaire. Lorsqu'il n'y a plus de rate, l'anomalie de l'hémoglobine persiste, mais les globules rouges ne sont plus détruits de manière excessive et ils peuvent exercer tant bien que mal leur fonction de transporteur d'oxygène.

L'ablation de la rate comporte néanmoins des risques. C'est pour cela que la décision doit être prise au cas par cas après accord entre les médecins.

En effet, la rate intervient dans la défense contre certains microbes, notamment le pneumocoque, responsables d'infections potentiellement graves. Son ablation rend donc les personnes plus vulnérables à ces infections. C'est pourquoi il est généralement recommandé d'attendre l'âge de 5-6 ans avant d'opérer un enfant. Des mesures préventives sont systématiquement mises en place avant une splénectomie, à savoir la réalisation de certaines vaccinations et de leurs rappels (notamment contre le pneumocoque et, éventuellement la grippe et les méningocoques) et la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant au moins les 5 ans suivant l'opération. Les personnes n'ayant plus de rate (« aspléniques ») seront plus fragiles que les autres, et ce durant toute leur vie : il faudra donc qu'elles soient particulièrement vigilantes en cas d'infections et qu'elles se fassent soigner très rapidement en cas de fièvre. De même, une prise d'antibiotiques sera nécessaire à titre préventif (antibioprophylaxie) en cas d'intervention chirurgicale, même mineure (y compris des soins dentaires).

Suppléments d'acide folique

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) est recommandée en cas de thalassémie intermédiaire. L'acide folique intervient dans la fabrication des globules rouges qui est accélérée en cas de thalassémie. Les besoins en acide folique sont donc plus importants.

Traitement de la surcharge en fer

Une accumulation de fer dans l'organisme (surcharge en fer ou surcharge martiale) se produit chez les personnes thalassémiques. Chez les personnes atteintes de thalassémie intermédiaire, cette surcharge est surtout liée à une plus grande absorption du fer par le

système digestif.

La surcharge est plus précoce et plus sévère dans la thalassémie majeure, où elle est principalement due aux transfusions régulières.

Le fer en excès dans le sang s'accumule dans différentes parties du corps (en particulier le cœur, le foie et les glandes produisant les hormones) et peut conduire à des complications à l'âge adulte. L'accumulation du fer au niveau des glandes produisant les hormones peut entraîner un diabète, un retard de croissance ou de puberté, une ménopause précoce, etc. Plusieurs traitements de cette surcharge existent (voir le chapitre « *Quels en sont les risques* »). Finalement, la surcharge en fer devient, avec les années, le problème central de la maladie et du traitement.

Traitement des infections

Les enfants thalassémiques, surtout s'ils ne sont pas régulièrement transfusés ou si leur rate a été enlevée, souffrent d' une grande sensibilité aux infections.

Il est recommandé de vacciner les enfants atteints de bêta-thalassémie majeure contre l'hépatite B et certains microbes auxquels ils sont particulièrement sensibles, comme le pneumocoque (responsable de pneumonies, de septicémies et de méningites), le méningocoque (responsable de méningites), le virus de la grippe, en plus des vaccins habituels. Il est important de faire les rappels régulièrement pour que la protection du vaccin soit efficace.

La greffe de moelle osseuse

Le seul traitement qui puisse guérir définitivement la maladie est la greffe de moelle osseuse, appelée également « greffe de cellules souches hématopoïétiques » : ces cellules souches, une fois greffées chez le patient, vont être capables de fabriquer, entre autres, des globules rouges sans anomalie. La moelle osseuse, substance liquide située à l'intérieur des os, est l'endroit où les cellules sanguines sont fabriquées : globules blancs, globules rouges et plaquettes. La greffe de moelle osseuse consiste à remplacer la moelle malade par une moelle non malade (prélevée sur un membre de la famille dont la moelle est compatible avec celle du malade) qui sera capable de fabriquer des globules rouges. Cette procédure est réservée aux malades présentant une thalassémie majeure et disposant dans leur famille d'un donneur compatible, qu'il soit sain ou porteur d'une thalassémie mineure. C'est un traitement lourd qui peut entraîner des complications rares mais qui peuvent être très graves. La décision de réaliser une greffe de moelle est donc discutée avec une équipe médicale expérimentée et les bénéfices et les risques de la greffe doivent être bien compris par la famille. Cependant, lorsque le donneur est un membre de la famille, les résultats de la greffe sont très bons chez l'enfant.

Autres traitements chez l'adulte

A l'âge adulte, d'autres traitements peuvent être nécessaires : traitement des insuffisances hormonales, traitement de l'ostéoporose, traitement des ulcères de jambe et des phlébites (formation d'un caillot de sang dans une veine) qui se produisent plus fréquemment chez les personnes thalassémiques. Certains malades ont également pu contracter une hépatite virale et nécessiter un traitement spécifique.

Quels bénéfices attendre des transfusions ?

Dans les formes majeures, un traitement transfusionnel mis en place très tôt et suivi de façon rigoureuse permet d'éviter l'apparition des déformations des os du visage et de limiter

le retard de croissance et de puberté. Entre chaque transfusion, les enfants mènent une vie proche de la normale.

Quels en sont les risques ?

Les transfusions permettent de rétablir une quantité acceptable de globules rouges et donc de faire disparaître ou de diminuer significativement les symptômes d'anémie. Cependant, les transfusions répétées ont un effet secondaire grave : elles entraînent une accumulation de fer dans l'organisme des malades. En effet, à chaque transfusion, le corps reçoit une quantité de fer (contenu dans l'hémoglobine normale des globules rouges transfusés) importante. Si les globules rouges reçus sont éliminés peu à peu, le corps élimine en revanche très mal le fer. Celui-ci, en s'accumulant dans les organes, devient toxique, perturbant le fonctionnement normal des organes atteints (atteinte cardiaque, fibrose et cirrhose du foie) et pouvant être à l'origine de décès (notamment par arrêt cardiaque). Les atteintes hormonales sont les plus fréquentes (hormones sexuelles, diabète, hyperthyroïdie).

Afin d'éviter au maximum cette surcharge en fer, les personnes transfusées doivent régulièrement suivre un traitement par un « chélateur » du fer. Un chélateur est un médicament qui agit un peu comme un aimant en « attirant » le fer, créant une sorte d'amas (un complexe) qui est facilement éliminé dans l'urine ou les selles. Trois médicaments existent à présent. Le choix du médicament dépend des antécédents du malade et de l'importance de sa surcharge en fer. Ce choix peut être modifié au cours de la vie de la personne malade.

Le premier chélateur de fer qui a été disponible était la desferrioxamine. Elle a beaucoup amélioré l'espérance de vie des personnes thalassémiques. Elle est administrée par voie sous-cutanée, en perfusion, pendant huit à douze heures par jour (souvent la nuit), cinq à sept jours par semaine selon le degré de la surcharge en fer. Son administration est donc très contraignante, surtout pour les adolescents. Elle se fait à la maison grâce à une mini-pompe portable, installée par les parents ou le malade lui-même, après une formation par l'équipe médicale. Par ailleurs, la desferrioxamine elle-même peut avoir des effets indésirables comme des douleurs au point d'injection, des démangeaisons (prurit), et plus rarement des troubles de la croissance, de la vision et de l'audition. Il est important de changer régulièrement de point d'injection pour éviter l'apparition de petites boules dures (nodules) sous la peau. Chez certains malades, des réactions allergiques peuvent survenir ainsi qu'une infection particulière, la yersiniose, qui donne de la fièvre et des troubles digestifs et qui oblige à un arrêt temporaire du traitement.

Un autre chélateur de fer qui, lui, se prend par la bouche (voie orale), est la déféripronе. Elle semble très active pour protéger le coeur. Ses principaux effets indésirables sont des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements (jusqu'à un tiers des malades), ainsi que des douleurs articulaires. Ce médicament peut entraîner une complication rare mais grave qui s'appelle l'agranulocytose : il s'agit d'une baisse rapide et importante des globules blancs qui expose à un risque d'infection grave. Le nombre de globules blancs est donc contrôlé régulièrement par prise de sang, et systématiquement en cas de fièvre. La déféripronе peut parfois être associée à la desferrioxamine si la surcharge en fer est trop importante.

Enfin, un nouveau chélateur, le déférasirox, a récemment montré son efficacité par voie orale pour éliminer le fer en excès. Il est, depuis 2007, le médicament prescrit à la majorité des personnes atteintes de thalassémie majeure en France. Une étude internationale menée sur 500 malades traités pendant un an a montré qu'il était aussi efficace que la desferrioxamine. Il doit à présent être testé sur des périodes plus longues. Les effets indésirables les

plus fréquemment observés sont des troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales), une éruption cutanée et des troubles rénaux nécessitant une surveillance régulière (prise de sang et analyse des urines).

Les transfusions peuvent également exposer à d'autres risques. Le risque de transmission de virus est exceptionnel car les précautions prises sont très importantes (contrôles rigoureux du sang prélevé sur les donneurs, filtration avant transfusion, compatibilité entre le sang du donneur et le malade). Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée avant la mise en place d'un programme transfusionnel. Dans de rares cas, des malades développent des sortes de réactions allergiques dues à l'injection de sang étranger dans leur corps, ce qui peut avoir des complications graves et gêner la poursuite des transfusions.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

En règle générale, les transfusions nécessitent une hospitalisation (séance d'hôpital de jour) toutes les 3 à 5 semaines et un suivi régulier. Le traitement chélateur par perfusion, quotidien ou presque, est probablement le plus contraignant. Il est particulièrement difficile à accepter à certaines périodes de la vie, comme à l'adolescence, mais il est très important de le faire pour éviter la survenue de complications potentiellement mortelles. Cependant, la majorité des personnes thalassémiques reçoivent désormais un traitement chélateur administré par voie orale.

En cas de splénectomie, la prise quotidienne d'antibiotiques et le respect des rappels de vaccins (surtout chez les jeunes enfants) nécessitent une certaine rigueur, de la part des parents surtout, et ce sur une longue période.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Il y a plusieurs moments au cours de la bêta-thalassémie où les parents aussi bien que leurs enfants peuvent ressentir le besoin d'être soutenus par un psychologue. Pour les parents, l'annonce du diagnostic, avec la culpabilité liée au fait d'avoir transmis une maladie, puis l'accompagnement de son enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, sont des exemples où une aide psychologique est souhaitable. Pour les enfants malades, c'est le vécu de la contrainte des traitements, la nécessité de se prendre en charge, les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence, qui sont spécialement sensibles. Le retard de croissance et de puberté, s'ils sont présents, ont un retentissement psychologique considérable. Les frères et sœurs, enfin, peuvent ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie. A tous ces moments, la famille ne doit pas hésiter à se faire aider par un psychologue.

Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

Le suivi des personnes atteintes de bêta-thalassémie se fait dans des services de pédiatrie et d'hématologie pédiatrique puis à l'âge adulte dans des services de médecine interne ou d'hématologie. Les patients atteints de forme majeure y reçoivent leurs transfusions mensuelles et un suivi médical régulier qui permet de dépister d'éventuelles complications de la surcharge en fer et les effets secondaires des traitements. Les coordonnées des services spécialisés en hémoglobinopathies (maladies de l'hémoglobine) sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Des examens sanguins très réguliers sont pratiqués avant les transfusions, pour surveiller l'efficacité des traitements et l'importance des effets indésirables du traitement chélateur

du fer. Un bilan annuel est généralement effectué : selon l'âge du malade, il comprend une consultation de cardiologie avec une échographie, un examen de l'audition et de la vue, des radiographies des os, une échographie abdominale ou une IRM (imagerie par résonance magnétique), un bilan hormonal... Ces examens sont pratiqués pour s'assurer qu'aucun organe n'est endommagé par la surcharge en fer. Par ailleurs, les concentrations en fer sont mesurées régulièrement (par prise de sang), pour s'assurer qu'il n'y a pas de surcharge trop importante et que les doses de chélateurs sont adaptées.

Dans certains cas, le prélèvement d'un petit échantillon de foie (biopsie hépatique) est effectué pour évaluer plus précisément l'importance de la surcharge et ses conséquences au niveau du foie. Les techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM ou RMN) permettent d'évaluer la quantité de fer dans le foie et le cœur sans pratiquer de biopsie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

L'hygiène de vie est très importante. Il faut favoriser un exercice physique régulier, une alimentation équilibrée apportant calcium, vitamine E et C et qui évite les aliments très riches en fer. Il est primordial de suivre les conseils de son médecin concernant l'alimentation.

Il est vivement recommandé d'éviter le tabac.

Bien connaître sa maladie est très important, ainsi que le rôle des médicaments que l'on prend tous les jours. Il est essentiel que les enfants soient au courant de leur maladie et se sentent libres de poser toutes les questions qu'ils souhaitent à leur médecin.

En ce qui concerne le traitement chélateur du fer, plus il est pris de façon régulière, meilleure est l'espérance de vie. S'il semble difficile à suivre ou que l'enfant n'est pas très assidu, il ne faut pas hésiter pas à en parler avec les médecins et l'entourage.

Enfin, certains signes doivent amener à consulter en urgence, comme l'apparition de fièvre chez une personne splénectomisée (sans rate) ou sous traitement par défériprone. Cela peut traduire une infection grave et qui doit être prise en charge rapidement. De même, des douleurs abdominales brutales, accompagnées ou non de fièvre, un malaise, des palpitations ou un essoufflement sont des signes d'urgence.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est impératif de signaler les traitements en cours et de faire part du diagnostic de bêta-thalassémie à l'équipe soignante, surtout en cas d'intervention chirurgicale (comme une splénectomie ou une cholécystectomie) et d'anesthésie. En cas de thalassémie intermédiaire, l'anémie est souvent corrigée avant l'intervention par une transfusion.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie héréditaire. Mais, dans les pays où la maladie est très fréquente, des campagnes d'information et de prévention par le conseil génétique ont conduit à une diminution du nombre de naissances d'enfants malades.

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'impact de la bêta-thalassémie sur la vie quotidienne dépend évidemment de la sévérité de la maladie.

Chez les personnes atteintes de thalassémie majeure, les transfusions régulières sont contraignantes, et il faut pouvoir les planifier dans sa vie scolaire puis professionnelle ainsi que pour partir en vacances entre deux transfusions. Quant au traitement chélateur qui accompagne les transfusions répétées, il est particulièrement lourd quand il impose une perfusion pendant plusieurs heures chaque jour. Il nécessite donc une organisation en cas de déplacement et une véritable rigueur, surtout pour les enfants et les adolescents qui ne comprennent pas toujours bien l'intérêt d'un traitement qui doit empêcher la survenue de complications dans un futur éloigné. Cependant les traitements chélateurs actifs par voie orale sont beaucoup moins contraignants.

Lorsque le contrôle de la surcharge en fer est efficace, les personnes atteintes vont relativement bien et mènent une vie sociale proche de la normale.

Chez les personnes qui présentent une thalassémie intermédiaire ou chez les thalassémiques majeurs avant leur transfusion, une tendance à se fatiguer plus vite que les autres ou une sensation de faiblesse récurrente peut être présente. L'anémie, lorsqu'elle est sévère, constitue un véritable handicap.

Pour les enfants, une scolarisation normale et la pratique d'activités sportives sont presque toujours possibles. Un aménagement par un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS) est rarement nécessaire. Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, qui permet de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie.

Si une période d'hospitalisation s'avère nécessaire, il est possible d'organiser un suivi scolaire à domicile (service assistance pédagogique à domicile ou SAPAD) ou à l'hôpital.

Quant aux adultes, ils peuvent exercer une activité professionnelle, aménagée ou non selon leur fatigabilité et la survenue d'éventuelles complications.

De manière générale, si la bêta-thalassémie reste une maladie que l'on ne peut pas guérir en dehors d'une greffe, la prise en charge a amélioré le pronostic de façon spectaculaire. Cependant, à l'âge adulte, certaines complications chroniques peuvent altérer la qualité de vie.

Désir d'enfant et grossesse

Autrefois, la thalassémie majeure avait toujours des conséquences sur la fertilité, en raison de la surcharge en fer qui perturbe les fonctions hormonales. Les progrès du traitement chélateur du fer et les aides médicales à la reproduction font que, de nos jours, de plus en plus de personnes atteintes de thalassémie majeure ont des enfants.

Lorsqu'il y a désir d'enfant, la question du risque de transmission de la maladie est inévitablement évoquée. Il est généralement proposé au conjoint de faire un examen sanguin destiné à voir s'il est lui aussi porteur de la ou des anomalie(s) génétique(s).

Il est recommandé de discuter de tout projet de grossesse avec son médecin, souvent de consulter un médecin spécialiste de la reproduction et de se faire suivre par un obstétricien

spécialisé (connaissant la maladie) dans une unité de « grossesse à risque ». En cas de thalassémie intermédiaire, l'anémie peut s'aggraver et nécessiter des transfusions.

La surveillance médicale sera globalement renforcée au cours de la grossesse pour le suivi cardiaque et hormonal de la mère et la surveillance de la croissance du fœtus.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche a pour but principalement l'amélioration des traitements et des moyens qui permettraient de guérir définitivement la bêta-thalassémie. La thérapie génique (qui consiste à utiliser des gènes normaux comme médicaments pour assurer un remplacement des gènes défectueux du malade) est une voie de recherche importante. Les chercheurs poursuivent la mise au point de nouveaux traitements chélateurs du fer moins contraignant que la desferrioxamine (à prendre par voie orale) avec le moins d'effets indésirables possibles et étudient avec plus de recul l'efficacité et la tolérance de ceux déjà commercialisés. Les associations diverses de deux chélateurs sont actuellement étudiées, l'association défériprone-désféral ayant déjà été utilisée pour augmenter la force du traitement chélateur. D'autres essais cliniques sont nécessaires avant de généraliser l'utilisation des combinaisons.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes atteintes de bêta-thalassémie majeure ou intermédiaire peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux.

Le dossier de demande de reconnaissance d'affection de longue durée (« ALD », impliquant une prise en charge à 100 %) doit être constitué par le médecin traitant.

Les personnes atteintes ou les parents d'enfants atteints peuvent s'adresser à la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) pour bénéficier de prestations, d'une orientation adéquate et d'une aide pour les différentes démarches de prise en charge du handicap. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut ainsi être allouée aux malades ou à leur famille.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Isabelle THURET

Centre de référence des thalassémies
Service d'hématologie pédiatrique
Hôpital des enfants de la Timone,
Marseille

Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques
Sos Globi

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

AFT
Association France Thalassémie

Association Française de Lutte contre les Thalassémies

La cystite interstitielle

Syndrome de la vessie douloureuse

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la cystite interstitielle. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la cystite interstitielle?

La cystite interstitielle (CI), désormais appelée Syndrome de la vessie douloureuse, est une maladie inflammatoire de la vessie qui se caractérise par des envies anormales d'uriner (envies pressantes et/ou fréquentes) et par des douleurs importantes dans le bas ventre et la vessie, au niveau de l'urètre (canal transportant l'urine de la vessie vers l'extérieur) ou au niveau du vagin chez les femmes, parfois accompagnées d'une difficulté à uriner. La sévérité des symptômes est variable d'une personne à l'autre.

Alors que la cystite « classique » est une inflammation de la vessie causée par des bactéries, qui peut être traitée par des antibiotiques, la cystite interstitielle n'est pas une infection urinaire bactérienne. C'est une affection chronique, c'est-à-dire qu'elle dure dans le temps, dont les causes ne sont pas élucidées.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Il est difficile de connaître le nombre exact de personnes atteintes par cette maladie, qui est probablement sous-diagnostiquée. La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) varie selon les pays. En Europe, les estimations vont d'une personne atteinte sur 12 500 à une personne sur 1500. Aux Etats-Unis, la prévalence est estimée à un individu sur 1500 environ.

Qui peut en être atteint ?

Si tout le monde peut être affecté, 90% des patients souffrant de cystite interstitielle sont des femmes. La maladie survient en moyenne entre 30 et 40 ans, et 25% des patients ont moins de 30 ans. Exceptionnellement, certains enfants peuvent présenter les symptômes de cette maladie, mais selon les critères officiels américains (voir plus loin « critères du NIH »), le diagnostic ne devrait être porté que sur les patients de plus de 18 ans.

Est-elle présente partout dans le monde ?

La CI peut atteindre les personnes de toute origine, mais la prévalence de la maladie semble plus importante dans les pays occidentaux et les pays nordiques.

A quoi est-elle due ?

On ne connaît pas encore les causes de cette maladie, qui a longtemps été considérée comme d'origine psychologique, voire « hystérique ». Étant donné qu'il y a une grande variabilité dans l'intensité et la présentation des symptômes, beaucoup de chercheurs pensent que la cystite interstitielle regroupe plusieurs maladies, dont les causes sont multiples.

Une des hypothèses avancées concerne l'altération de la perméabilité de la paroi vésicale. L'intérieur de la vessie est normalement tapissé par une couche de protéines (glycosaminoglycanes notamment) dont le rôle est de protéger la paroi des composants agressifs et toxiques de l'urine. Or cette couche protectrice est déficiente (et donc perméable) chez 70% des personnes atteintes de cystite interstitielle. Les éléments toxiques (par exemple le potassium concentré) pourraient alors pénétrer la paroi de la vessie, provoquer une inflammation et déclencher la cystite.

Par ailleurs, les chercheurs ont isolé une substance appelée « facteur antiprolifératif » (APF) présente presque uniquement dans l'urine des patients atteints de CI. L'APF pourrait, chez ces patients, empêcher la croissance de nouvelles cellules vésicales saines et donc le renouvellement de la paroi de la vessie.

D'autres études suggèrent qu'un problème neurologique (hypersensibilité des nerfs) pourrait contribuer aux douleurs ressenties dans la CI.

Les autres hypothèses concernent des mécanismes allergiques, auto-immuns, génétiques ou environnementaux.

En effet, il semble que chez les patients, les cellules impliquées dans la réaction allergique soient plus nombreuses, surtout dans la paroi vésicale.

Quant à l'hypothèse d'une maladie à composante auto-immune, elle repose sur le fait que la CI est souvent associée à des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Une maladie auto-immune se déclare lorsque les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus...), se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent. En fait, l'organisme produit des anticorps (molécules de défense) nocifs, appelés auto-anticorps, qui entraînent l'autodestruction de certains tissus et occasionnent d'importantes réactions inflammatoires : ces anticorps ont été retrouvés chez certains patients atteints de CI. Une infection virale ou bactérienne ancienne pourrait être à l'origine du dérèglement du système immunitaire.

Enfin, des chercheurs pensent que des facteurs génétiques pourraient également entrer en jeu. Certaines personnes ont probablement une prédisposition génétique, c'est-à-dire qu'elles ont des gènes qui les rendent plus vulnérables et plus à même de déclencher la maladie. L'existence de plusieurs familles présentant des cas de CI sur plusieurs générations étaye cette dernière hypothèse.

Ainsi, les hypothèses sur les causes de la CI restent nombreuses et il est tout à fait possible que cette maladie soit d'origine multifactorielle.

Est-elle contagieuse ?

Non, la cystite interstitielle n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les symptômes sont variables d'un malade à l'autre, et peuvent être plus ou moins invalidants, la maladie évoluant différemment chez chacun. Les symptômes caractéristiques sont des envies anormales d'uriner et des douleurs. La maladie évolue par poussées entrecoupées de périodes de diminution des symptômes.

Les premières manifestations de la maladie peuvent apparaître spontanément ou débuter après une opération (hystérectomie ou autre intervention gynécologique), après l'accouchement, ou après une grave infection bactérienne de la vessie.

Les patients ressentent la plupart du temps un besoin fréquent d'uriner, et ce jour et nuit. Alors que les envies d'uriner normales sont espacées d'au moins deux heures et conduisent à effectuer 4 à 6 mictions par 24 heures, le besoin d'uriner en cas de CI est quasiment permanent. Le fait d'aller aux toilettes ne soulage presque pas le malade, et l'envie d'uriner peut revenir quelques minutes, voire quelques secondes après la miction. Cette envie parfois constante d'uriner amène les malades à uriner plus de 8 fois par 24 heures, 16 fois en moyenne et jusqu'à 50 fois dans les cas sévères.

Cette « pollakiurie » peut être le seul symptôme dans les cas peu sévères ou au début de la maladie. Dans la plupart des cas il n'y que quelques gouttes parce que la vessie est vide (même si les malades ont l'impression qu'elle est toujours pleine). Cependant, chez la grande majorité des patients, il n'y a jamais de fuites d'urine involontaires.

Ce besoin d'uriner est presque tout le temps urgent, accompagné souvent de douleurs et de spasmes. Souvent, à mesure que la maladie évolue, il existe une difficulté de plus en plus grande à uriner ou à vider sa vessie. En effet, les muscles entourant l'urètre se développent trop et finissent par mal se relâcher, rendant la miction difficile.

La douleur, constante ou intermittente, peut être très importante dans la CI : généralement elle s'intensifie lorsque la vessie est pleine, et diminue transitoirement après la miction. Elle ressemble à celle d'une infection bactérienne mais est beaucoup plus violente. Elle peut être ressentie comme une brûlure, sous forme de spasmes, avec une sensation de pression, ou comme des coups de poignard ou de lames de rasoir dans le vagin, la vessie et l'urètre (voir schéma).

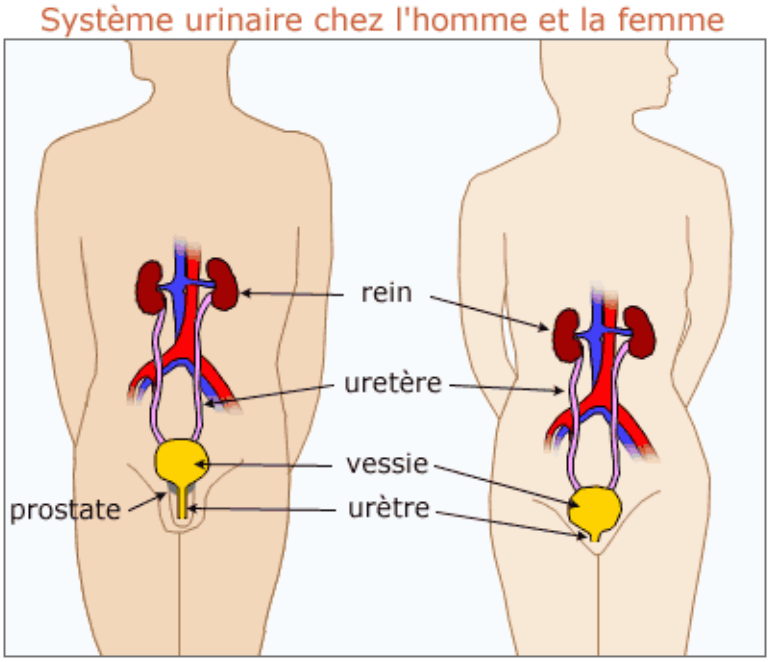
La douleur irradie dans le bas du ventre, au niveau de l'urètre, ou dans tout le bassin jusqu'à la partie inférieure du dos dans certains cas. Elle peut également être ressentie dans l'aine et dans les cuisses. Chez les femmes, la douleur peut se manifester dans le vagin et chez les hommes, dans le pénis, les testicules, le scrotum et le périnée et lors de l'éjaculation.

Par conséquent, les rapports sexuels sont douloureux pour environ 50% des patients.

Beaucoup de femmes trouvent que leurs symptômes s'aggravent ou s'amenuisent avant et pendant les menstruations, probablement en raison des changements hormonaux qui agissent sur les cellules de la vessie.

Enfin, plus rarement, certains patients se plaignent aussi de douleurs articulaires et musculaires (type fibromyalgie, c'est-à-dire des douleurs diffuses, généralisées, pouvant toucher tous les muscles), de migraines et de problèmes gastro-intestinaux (type syndrome de l'intestin irritable). On ne sait pas encore vraiment si ces douleurs ont un lien direct avec

la CI. On suppose plutôt que d'autres syndromes provoquant ces symptômes s'associent à la CI.



Reproduit de http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=infection_urinaire_pm

Comment expliquer les symptômes ?

Comme on ne connaît pas les causes exactes de la maladie, il est difficile d'en expliquer précisément les symptômes. L'inflammation permanente de la paroi de la vessie est à l'origine de la plupart des douleurs. Des petites plaies (glomérulations, voir plus loin) situées sur la paroi vésicale fragilisent la muqueuse et entraînent des contractions des muscles lisses de la vessie (muscles « automatiques » qui ne sont pas sous le contrôle de la volonté) ainsi qu'une diminution de la capacité à uriner.

Quelle est son évolution ?

La CI se caractérise généralement par des poussées suivies de périodes d'amélioration plus ou moins importantes, évoluant sur un mode chronique. Les symptômes peuvent varier en intensité au cours de la semaine ou même de la journée (crises de quelques heures ou de quelques jours), ou bien être constants pendant des mois ou des années, ou encore empirer progressivement. Même s'ils disparaissent totalement, une rechute est toujours possible, parfois après quelques années de rémission.

Par ailleurs, en plus des variations liées au cycle menstruel, les femmes peuvent constater une amélioration ou une exacerbation au cours de la grossesse ou après.

La sévérité des symptômes et l'évolution de la maladie sont aussi fonction du type de cystite (avec ulcère de Hunner ou non, voir plus loin), qui répond plus ou moins bien aux traitements.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la cystite interstitielle? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Même si elle est assez courante, la CI est encore très mal connue et il faut parfois attendre plusieurs années avant qu'un médecin fasse le bon diagnostic.

Comme il n'y a pas de signes ou de marqueurs spécifiques à cette maladie, le médecin doit procéder par élimination des maladies ressemblantes avant de pouvoir conclure à une CI : il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

Les symptômes ressemblent de prime abord à ceux d'une cystite bactérienne, mais les analyses d'urine sont stériles (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de bactéries témoignant d'une infection). Cependant, on peut retrouver des traces de sang microscopiques dans l'urine (microhématurie) ou des globules blancs (leucocyturie).

S'il n'y pas d'infection et si aucun autre diagnostic n'a pu être fait, le médecin devra réaliser une cystoscopie avec hydrodistension de la vessie. La cystoscopie permet d'observer directement la paroi vésicale grâce à l'introduction d'une fibre optique (cystoscope) par l'urètre. L'hydrodistension, pratiquée en même temps sous anesthésie générale, va permettre de dilater la vessie en la remplissant d'eau pour pouvoir observer les petits saignements (de la taille d'une tête d'épingle) dans la paroi de la vessie. Appelées « glomérulations », ces micro-hémorragies correspondent à des fissures de la paroi vésicale et sont un signe typique de la cystite interstitielle : elles sont présentes dans 95% des cas. Dans les formes plus sévères, on peut aussi observer une plaie (ulcération) de la paroi de la vessie appelée ulcère de Hunner, relativement rare (10% des cas).

Notons que si certains patients ressentent des douleurs plus importantes suite à l'hydrodistension, 20 à 25% d'entre eux observent une amélioration des symptômes qui peut durer plusieurs mois. L'hydrodistension est donc parfois utilisée régulièrement à des fins thérapeutiques, même si l'organisme finit par s'y habituer et en ressent de moins en moins les bienfaits. La cystoscopie permet par la même occasion d'exclure certaines maladies, telles que des tumeurs ou des calculs vésicaux.

Un examen urodynamique et une cystomanométrie peuvent également être effectués pour évaluer la capacité de la vessie à retenir l'urine et déterminer à quel moment le malade ressent l'urgence d'uriner. Un tuyau souple et fin (cathéter) est inséré dans l'urètre afin de remplir la vessie et d'y mesurer la pression. Un deuxième cathéter est placé dans le rectum pour mesurer la pression dans l'abdomen. En cas de CI, la capacité cystométrique (volumétrique) de la vessie est souvent réduite et les symptômes douloureux apparaissent dès qu'on atteint cette capacité.

Par ailleurs, pour faciliter le diagnostic de la CI qui est, comme on l'a vu, un diagnostic d'exclusion uniquement, le National Institute of Health (NIH), aux Etats-Unis, a établi un protocole rassemblant divers critères diagnostiques (voir tableau). Cependant, ce tableau, élaboré dans les années 80, est fréquemment remis en question et est en cours de révision.

Critères établis par le NIH (National Institutes of Health) aux Etats-Unis pour le diagnostic de la cystite interstitielle:
Un des deux critères suivants doit obligatoirement être présent (visible à la cystoscopie) - glomérulation de la muqueuse - ulcère de Hunner
Un des deux symptômes suivants doit être présent - cystalgies (douleurs vésicales) - impériosités mictionnelles (envies pressantes)
Si l'un des critères suivants est présent, le diagnostic de cystite interstitielle est éliminé : 1) capacité vésicale > 350 cc en l'absence d'anesthésie 2) absence d'envie d'uriner après remplissage (à 30-100 cc/mn) de la vessie à 150 cc 3) présence de contractions vésicales involontaires pendant le remplissage ci-dessus 4) symptômes depuis moins de 9 mois 5) absence de mictions fréquentes la nuit 6) apparition de symptômes soulagés par les antimicrobiens, les anticholinergiques ou les antispasmodiques 7) pollakiurie diurne < 8 8) diagnostic de cystite bactérienne ou de prostatite dans les trois mois 9) présence d'un calcul dans la vessie ou le bas uretère 10) herpès génital en phase d'activité 11) cancer utérin, cervical, vaginal ou urétral 12) diverticule de l'urètre 13) cystite au cyclophosphamide 14) cystite tuberculeuse 15) cystite après radiothérapie 16) tumeur vésicale bénigne ou maligne 17) infection vaginale 18) patient de moins de 18 ans

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

Hormis l'infection urinaire dont les symptômes ressemblent à la CI (mais qui se caractérise par la présence de bactéries dans les urines), d'autres maladies peuvent se traduire par les mêmes symptômes, et notamment :

- des infections ou inflammations du système uro-génital comme les infections vaginales, certaines maladies sexuellement transmissibles (herpès génital, chlamydiase), les vestibulites vulvaires (inflammations au niveau de la vulve), les vaginites ou encore des diverticules dans l'urètre ou toute forme de cystite bactérienne (éosinophilique, tuberculeuse...)

- l'hyperactivité vésicale ou du détrusor (muscle de la vessie)

- maladies du rein (lithiases rénales) ou calculs vésicaux

- troubles de la musculature du bassin (plancher pelvien)

- affections gynécologiques telles qu'une endométriose, une atrophie génitale, une tumeur ovarienne

- troubles neurologiques (en raison par exemple d'une sclérose en plaques)

- prostatite chronique chez l'homme

- un cancer de la vessie ou des voies urinaires

L'association des symptômes de la CI, du test d'hydrodistension vésical positif et des signes urodynamiques permettent de conforter le diagnostic, mais ne sont malheureusement pas suffisants. Il est donc indispensable de procéder à un bilan très complet qui va permettre d'éliminer une à une les maladies qui peuvent ressembler à la CI.

Après l'hydrodistension, le médecin peut effectuer plusieurs biopsies (prélèvements de petits échantillons du tissu de la vessie) à différents endroits, notamment afin d'exclure l'hypothèse d'un cancer ou d'une infection bactérienne de la vessie. De plus, ces échantillons, examinés au microscope, peuvent indiquer une augmentation des cellules qui jouent un rôle dans les réactions allergiques ainsi qu'un état inflammatoire, indices supplémentaires de la CI.

Normalement, l'examen physique permet au médecin d'éliminer vestibulite vulvaire, vaginite, diverticules urétraux, dysfonctionnements du plancher pelvien... Cependant, il est important de noter que la CI peut coexister avec une ou plusieurs des affections ci-dessus, ce qui rend le diagnostic encore plus difficile à faire.

La cystomanométrie permet quant à elle d'écarter le diagnostic d'hyperactivité du détrusor. Eventuellement, une échographie abdomino-pelvienne ou un examen radiologique de l'uretère et des cavités du rein (appelé UPR pour urétéro pyélographie rétrograde) qui a pour but d'étudier les voies d'évacuation de l'urine, peuvent permettre d'écarter d'autres anomalies (malformations, calculs...).

Chez les hommes, le médecin demandera à ce qu'une analyse des sécrétions prostatiques soit réalisée.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La CI n'est pas une maladie héréditaire. Cependant, il est possible que certaines personnes soient porteuses de gènes de susceptibilité les rendant plus vulnérables.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Comme pour beaucoup de maladies dont on ne connaît pas les causes exactes, il n'existe aucun traitement permettant de guérir la CI. Cependant, plusieurs options thérapeutiques permettent de soulager les patients en réduisant les symptômes.

Des médicaments vont agir sur la douleur et l'inflammation principalement, ainsi que directement sur la paroi irritée de la vessie pour la protéger.

Les médicaments anti-douleurs et anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ne contenant pas de cortisone), comme l'ibuprofène par exemple, peuvent soulager les douleurs, mais ils sont rarement suffisants et leur effet est peu durable dans le temps. Ils sont généralement bien tolérés mais ils peuvent en-

traîner des effets secondaires indésirables, et notamment des troubles gastro-intestinaux pouvant être sévères (gastrite, hémorragie digestive, ulcère). L'administration simultanée d'un médicament destiné à protéger l'estomac est donc souvent nécessaire. Lors des traitements prolongés, des vertiges et acouphènes (bourdonnement ou sifflement à l'intérieur des oreilles) peuvent apparaître. Enfin, chez des sujets à risque, une insuffisance rénale fonctionnelle (mauvais fonctionnement des reins) peut survenir.

De manière générale, tous les médicaments anti-douleur (antalgiques) peuvent être essayés, sachant que chaque malade réagit différemment à chaque médicament. Le paracétamol et les antalgiques opiacés, dérivés de la morphine, peuvent être efficaces, seuls ou en association avec d'autres anti-douleurs. Dans les cas de douleurs très fortes, la morphine peut être recommandée. Prise avec discernement et à des doses adaptées, elle n'entraîne pas de réelle dépendance. Ses effets secondaires (constipation, somnolence et vomissements) peuvent cesser après le début du traitement et ne sont pas forcément plus importants que ceux d'autres anti-douleurs.

Les antidépresseurs tricycliques (et notamment l'amitriptyline chlorhydrate), administrés à des doses inférieures à celles utilisées pour traiter la dépression, ont également une action sur la douleur. Il en va de même pour les antispasmodiques qui atténuent les contractions musculaires douloureuses ou les anticonvulsivants qui agissent sur le système nerveux (gabapentine ou clonazépam).

Comme l'allergie est l'une des causes probables de la CI, l'administration d'antihistaminiques (hydroxyzine) peut être efficace, surtout chez les patients souffrant conjointement d'allergies avérées.

Fatigue, somnolence, sécheresse de la bouche, constipation, mauvaise coordination des mouvements et vertiges sont des effets indésirables parfois causés par tous ces médicaments.

Enfin, les antiulcéreux, habituellement utilisés pour l'estomac, ont récemment montré une efficacité certaine.

Les traitements ayant une action directe sur la vessie

Comme évoqué précédemment, l'hydrodistension (dilatation de la vessie avec de l'eau sous anesthésie générale) peut soulager les patients pendant quelques semaines ou quelques mois, même si les effets positifs s'estompent au fur et à mesure des interventions.

L'injection d'autres produits dans la vessie par cathéter peut soulager, mais elle nécessite des interventions en hôpital, parfois sous anesthésie du fait des douleurs liées à l'instillation.

Parmi les produits ayant montré une efficacité, on trouve l'héparine, qui a des propriétés anti-inflammatoires et protectrices et qui contribue à renforcer temporairement la couche altérée de glycoprotéines. Cependant, l'héparine n'est efficace qu'au bout de quelques mois, et parfois pas avant 2 ans… De plus, comme c'est un anticoagulant, elle augmente le risque d'hémorragie. Il est donc indispensable de faire surveiller régulièrement certains paramètres sanguins (nombre de plaquettes et coagulation).

Le DMSO (diméthyle sulfoxyde) a lui aussi fait ses preuves contre la douleur, notamment en association avec des corticoïdes, de l'héparine et/ou un anesthésique local. Les résultats sont généralement bons au début du traitement, mais il faudra répéter les instillations comme pour la plupart des autres médicaments. Cependant, ce produit est très mal toléré par certains patients chez qui il provoque des brûlures et peut même aggraver les symptômes.

L'acide hyaluronique, qui a un effet de restauration de la paroi vésicale détériorée, a montré une efficacité dans certains cas mais il n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale.

Un autre médicament, administré par voie orale, agit sur la muqueuse de la vessie pour aider à la « réparer », avec des résultats significatifs au bout de quelques mois. Il s'agit de l'Elmiron (polysulfate de pentosan sodique), seul médicament qui a fait l'objet d'études ayant permis d'approuver son indication pour la CI. En France, on peut se procurer ce médicament à la pharmacie des hôpitaux et il est remboursé si une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été délivrée. La demande doit être faite à l'AFSSAPS par le médecin traitant.

La chirurgie

La chirurgie doit être envisagée en dernier recours (2% des cas de CI seulement), lorsque tous les autres traitements ont échoué et que les symptômes deviennent extrêmement invalidants. La décision doit être prise sur l'avis d'au moins deux médecins. En effet, il s'agit souvent d'une chirurgie assez lourde et traumatisante, et parfois même inefficace (dans certains cas, les symptômes persistent).

Parmi les différentes interventions possibles, la plus radicale est la cystectomie, qui est une ablation de la vessie. Cette opération impose la mise en place d'une urostomie, qui consiste à relier les uretères (qui acheminent normalement l'urine des reins à la vessie) à la paroi abdominale, permettant l'évacuation de l'urine dans une poche extérieure adaptée.

Les interventions de dénervation des racines sacrées (on « coupe » les nerfs qui commandent la vessie, appelés nerfs sacrés) visent à interrompre les messages nerveux douloureux, mais exposent à un risque d'incontinence. Elles sont peu efficaces et ont été abandonnées au Canada et aux Etats-Unis.

Il existe également des dispositifs implantables qui permettent de stimuler ces nerfs sacrés en permanence par une électrode (neuromodulation). Les résultats sont assez mitigés selon les études, et il existe un risque d'infection dû à l'implantation du boîtier.

Afin de pallier la diminution de la capacité de la vessie, une entérocystoplastie d'agrandissement peut être effectuée : elle consiste à prélever une portion d'intestin pour être suturée à la vessie et ainsi l'agrandir. Cette intervention permet de diminuer le nombre de mictions par jour, mais le bout de vessie qui reste en place peut continuer à être douloureux. De plus, l'entérocystoplastie présente des risques et des complications non négligeables (infections chroniques, calculs, perforation...). Cette solution est donc rarement envisagée.

Enfin, la chirurgie au laser a été utilisée avec succès pour traiter l'ulcère de Hunner, présent chez 5 à 10 % des patients atteints de CI. L'efficacité du traitement au laser dans les CI non ulcéreuses n'a pas été démontrée et n'est donc pas recommandée. Ces ulcères peuvent aussi être traités par électrocoagulation par les voies naturelles.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

La réponse aux traitements varie en fonction du patient, et il est fréquent d'essayer de nombreux traitements avant d'en trouver un qui soulage. Certaines méthodes ou certains médicaments peuvent avoir des effets bénéfiques assez importants, mais souvent au bout de quelques mois, et malheureusement pendant une période limitée : il est fréquent que le traitement devienne de moins en moins efficace au cours du temps et que les symptômes reviennent. De plus, il est difficile de dire si une amélioration a été causée par un médica-

ment ou simplement par une rémission spontanée.

Par ailleurs, la liste des effets secondaires entraînés par certains médicaments peut paraître impressionnante. Toutefois, il est important de noter que le choix d'un traitement repose sur une évaluation précise des besoins du malade par le médecin, qui pèse consciencieusement le pour (amélioration de l'état du patient) et le contre (effets indésirables). La prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les méthodes d'instillation de produit dans la vessie impliquent des consultations régulières à l'hôpital, avec éventuellement des anesthésies, et sont donc relativement pénibles.

Quant aux interventions chirurgicales, qui sont, rappelons-le, extrêmement rares, elles peuvent avoir des conséquences lourdes et difficiles à gérer (poche d'urine extérieure, vidage de la vessie par cathéter, etc).

Que peut-on faire soi-même pour se soigner?

L'alimentation joue un rôle important chez les patients atteints de CI, car de nombreux aliments peuvent exacerber les symptômes. Parfois, la modification du régime alimentaire suffit à soulager significativement les symptômes.

De manière générale, il faut éviter les boissons et les aliments qui acidifient l'urine et contribuent à augmenter l'irritation de la vessie. Ainsi, mieux vaut éviter le café, les boissons gazeuses, l'alcool, les épices et assaisonnements (mayonnaise, vinaigre), les aliments acides (agrumes, tomates,...), les produits fermentés ou riches en tyrosine (abats, fromages, certaines céréales), et les produits contenant de l'aspartame (édulcorants). Les aliments très sucrés peuvent également provoquer des crises. Il faut également respecter le traitement des allergies qui peuvent avoir un impact sur les symptômes.

Il est également possible d'avoir recours à des alcalinisants urinaires (qui empêchent l'urine d'être trop acide) : eau de vichy, bicarbonate ....

Cependant, d'un patient à l'autre, ce ne sont pas les mêmes aliments qui aggravent les symptômes. Il faut donc que chacun apprenne à repérer la nourriture qui pose problème (par exemple en tenant un carnet précisant ce qui a été consommé et la conséquence sur la douleur).

Enfin, les méthodes permettant de réduire le stress et d'apprendre à gérer sa douleur ont des effets bénéfiques prouvés : hypnose, yoga, tai-chi, techniques de relaxation, acupuncture, ostéopathie ...

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

La plupart des patients errent de médecins en spécialistes pendant plusieurs mois ou années avant d'obtenir le bon diagnostic. En outre, on leur laisse parfois sous-entendre qu'il s'agit d'un problème psychologique... De plus, la multiplication des examens et le début du traitement jusqu'à l'obtention d'une amélioration est une période longue qui nécessite de nombreuses consultations à l'hôpital. La chronicité de la maladie, la nécessité d'observer un

traitement pendant des années, la limitation des activités physiques et le retentissement sur la vie quotidienne sont autant de poids difficiles à porter. Il a été montré que chez les patients atteints de CI, dépression et idées suicidaires sont 3 à 4 fois plus fréquentes que dans la population générale. Il peut donc être important de faire appel au soutien d'un psychologue.

Comment se faire suivre ?

Pour aider le médecin à évaluer la fréquence des mictions et à suivre l'évolution de la maladie, il peut être utile de tenir un calendrier mictionnel (relevé précis du nombre de fois où l'on va aux toilettes). En cas de rechute ou d'absence d'amélioration malgré le traitement, il faut envisager avec le médecin l'essai de nouveaux traitements.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

Peut-on prévenir cette maladie?

Hélas non, et on ne peut pas non plus agir sur son évolution ou déterminer quel sera le traitement le plus efficace.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La CI peut avoir des manifestations d'intensité tellement variable d'un patient à l'autre qu'il est difficile de décrire l'impact de la maladie sur le mode de vie de manière générale. Tout dépend évidemment de la fréquence des mictions, de leur caractère plus ou moins «impérieux » (urgent), et de l'intensité des douleurs.

Cependant, il ne faut pas sous-estimer les conséquences sociales et psychologiques de cette maladie, qui altère la qualité de vie de la majorité des malades.

L'urgence constante d'uriner peut devenir un obstacle important sur le lieu de travail, mais aussi dans la vie de tous les jours : la moindre sortie peut paraître insurmontable. Avant chaque sortie, les personnes atteintes de CI angoissent à l'idée de devoir trouver des toilettes sur le trajet. Il en résulte souvent un isolement contraint et une cessation des activités extérieures. Se rendre aux rendez-vous médicaux devient un problème. Une étude épidémiologique a estimé que 50% des patients atteints de cystite interstitielle ne pouvaient pas travailler à plein temps, du moins pendant les moments de crise.

Le fait de se lever plusieurs fois par nuit pour aller uriner influe sur les cycles de sommeil (parfois pas plus de 30 minutes consécutives de sommeil) et fatigue énormément. Par ailleurs, même si le fait d'obtenir enfin un diagnostic peut soulager momentanément les malades, la souffrance psychologique et la détresse sont souvent importantes. C'est une maladie qui touche quelque chose d'intime, de tabou : les personnes atteintes en ont souvent honte. Il est par conséquent difficile d'en parler et de faire comprendre à l'entourage (notamment au travail) qu'il s'agit bien d'une maladie et que ce n'est pas « dans la tête ».

Les douleurs, souvent très violentes, devraient impérativement faire l'objet d'une prise en charge adaptée, éventuellement par le biais de consultations dans des centres anti-douleurs.

Elles ont également des conséquences directes sur la vie sexuelle des patients pour qui les rapports sexuels sont souvent douloureux (dyspareunie), parfois impossibles.

Plus de la moitié des malades se sentent déprimés.

Néanmoins, il existe des solutions pour apprendre à vivre avec la CI, à mieux maîtriser ses douleurs et à continuer à se déplacer (notamment en utilisant des protèges-dessous pendant les déplacements).

Par exemple, certains patients constatent une amélioration s'ils appliquent une bouillotte ou une poche de glace sur la région pelvienne ou à l'entrejambe, notamment avant et après une relation sexuelle. D'autres obtiennent un soulagement certain en prenant un bain chaud avant et/ou après la relation afin de soulager la douleur. Enfin, il est important de persévérer et de ne pas se décourager face aux différentes options de traitement, parfois lourdes, mais qui peuvent apporter un vrai soulagement à terme.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur la cystite interstitielle s'est beaucoup développée au cours des deux dernières années. Des groupes de recherche consacrés à cette maladie ont été constitués aux Etats-Unis (au NIDDK pour National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) et en Europe (ESSIC pour European Society for the Study of Intersitial Cystitis/ Painful Bladder Syndrome). La recherche concerne d'une part la découverte de nouveaux traitements plus efficaces, et d'autre part la compréhension des mécanismes en cause dans la maladie et le contrôle de la régénération du tissu endommagé de la paroi vésicale.

Une étude récente a par exemple montré l'efficacité d'une combinaison médicamenteuse associant un antidépresseur (Doxepim) à un anti-inflammatoire non stéroïdien (piroxicam).

La révision des critères diagnostiques par le NIDDK est également en cours.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

Les prestations sociales en France

La CI ne fait pas partie des 30 maladies donnant automatiquement droit à une prise en charge. Cependant, en faisant auprès de sa caisse d'assurance maladie une demande bien argumentée, il arrive souvent qu'une prise en charge à 100% soit accordée.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur François Haab

Service Urologie
Hôpital Tenon, Paris

Professeur Christian Saussine

Service de Chirurgie Urologique
Hôpital Universitaire, Strasbourg

Association Française
de la Cystite Interstitielle

La délétion 22q11

Syndrome de DiGeorge
Syndrome de Shprintzen
Syndrome vélo-cardio-facial
Anomalies conotroncales et de la face

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la délétion 22q11. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la délétion 22q11 ?

La délétion 22q11 (ou microdélétion 22q11) est une affection due à la perte d'un petit fragment du chromosome 22. Elle se manifeste par diverses anomalies qui ne sont pas toutes présentes chez une même personne. Les plus fréquentes sont des malformations du cœur, une fente du palais, des difficultés d'apprentissage. Dans la plupart des cas, les traits du visage peuvent être reconnus par un spécialiste. Ce syndrome peut s'accompagner d'infections récurrentes dans la petite enfance.

Plusieurs appellations historiques ont été regroupées sous cette dénomination : syndrome ou séquence de DiGeorge, syndrome vélo-cardio-facial (VCF), syndrome de Shprintzen ou encore anomalies conotroncales et de la face. L'appellation CATCH22 (pour *Cardiac-Abnormal face-Thymus-Cleft palate-Hypocalcemia*) a été abandonnée.

Combien de personnes sont atteintes ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment donné) est de 1 sur 4 000 à 1 sur 6 000 personnes.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'affection est présente dès la naissance mais parfois les manifestations ne sont reconnues que dans l'enfance voire à l'âge adulte. Elle touche indifféremment les garçons et les filles quelle que soit leur origine géographique.

Quelles sont les causes de ce syndrome ?

La délétion 22q11 est une affection chromosomique due à la perte (délétion) d'un tout petit fragment (le segment 11) situé dans le bras long (bras q) du chromosome 22. On utilise parfois le terme de microdélétion pour insister sur la petitesse du fragment manquant.

Environ 80% des cas sont sporadiques (on dit aussi «*de novo*»). L'apparition de cette affection est la conséquence d'un « accident génétique » : l'enfant est porteur de la délétion 22q11 alors que ses parents ne sont pas atteints. Environ 20% des cas sont familiaux, la transmission peut alors se faire de génération en génération, si la partie délétère du chromosome 22 est transmise.

Le fragment du chromosome 22 perdu est identique chez presque toutes les personnes porteuses de la délétion 22q11. Lorsqu'un parent transmet la délétion à son enfant, la taille du fragment manquant n'est pas modifiée.

Cette délétion emporte une trentaine de gènes impliqués dans la formation de nombreux organes au cours du développement du fœtus. A ce jour, on connaît peu de chose sur les gènes responsables des manifestations particulières de la délétion 22q11. Le gène *TBX1* semble impliqué dans les malformations du coeur et des vaisseaux et le gène *COMT* pourrait avoir un rôle dans les troubles comportementaux.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la délétion 22q11 sont très variables d'une personne à l'autre et les mêmes anomalies peuvent apparaître avec différents degrés de sévérité. L'énumération ci-dessous des principales manifestations possibles de la maladie peut paraître très inquiétante mais il faut savoir qu'elles ne sont pratiquement jamais toutes présentes chez un même individu porteur de la délétion 22q11.

Les malformations

- Une malformation cardiaque est présente dès la naissance dans plus de 70% cas. La sévérité de cette anomalie est très variable. Il s'agit souvent d'une communication entre la partie gauche et la partie droite du cœur, au niveau des ventricules ou des oreillettes (communication interventriculaire ou interauriculaire) et qui représente la forme la moins sévère. L'association de plusieurs de ces malformations cardiaques est possible (tétralogie de Fallot). Enfin, les formes les plus graves concernent les malformations des gros vaisseaux du cœur comme l'interruption de l'arc aortique ou la persistance d'un tronc artériel commun. Toutes ces anomalies peuvent entraîner une mauvaise oxygénation du sang, se traduisant par une coloration bleutée de la peau (cyanose) et un épuisement du cœur. On désigne souvent ce type de malformations, qui touchent les gros vaisseaux, sous le terme de malformations conotroncales.

- Une anomalie du palais est également présente dans 70% des cas. Elle est très variable. Parfois, la partie postérieure du palais n'est pas fermée (fente palatine postérieure), mettant la cavité de la bouche en communication avec les fosses nasales. Dans d'autres cas, le palais semble entier, mais la partie osseuse fait défaut en arrière (fente sous-muqueuse). Lorsqu'il n'y a pas de fente palatine postérieure, le voile du palais (partie souple située à l'arrière du palais) peut être trop court. Un dysfonctionnement des muscles situés à l'arrière du palais (insuffisance vélaire) se retrouve dans la plupart des cas. Il est responsable d'une mobilité insuffisante du voile, qui ne joue pas son rôle de clapet isolant le nez de la bouche. Ces anomalies entraînent chez le petit enfant des troubles lors de la déglutition et, plus tard, des difficultés orthophoniques.

- Les enfants affectés par la délétion 22q11 peuvent présenter des caractéristiques particulières du visage qui sont très variables d'un enfant à l'autre et souvent peu marquées.

- D'autres malformations moins fréquentes se retrouvent également dans la délétion 22q11 telles que la déviation de la colonne vertébrale (scoliose) ou la présence d'un rein de petite

taille.

- De nombreuses autres malformations ont été rapportées dans la délétion 22q11. Elles ne concernent qu'un petit nombre de patients, mais leur caractère inhabituel peut parfois faire errer le diagnostic. Parmi ces anomalies peu communes, citons les malformations des pieds (pied-bot), les orteils ou doigts surnuméraires (polydactylie), les malformations du larynx ou des cordes vocales, les malformations vertébrales ou cérébrales.

Les problèmes d'alimentation et de croissance

- Chez le nouveau-né, on peut observer des troubles de l'alimentation qui sont présents dès les premiers jours. Les régurgitations par le nez et les difficultés de succion ou de déglutition sont dues aux anomalies du palais. Le reflux gastroœsophagien est fréquent.

- La courbe de croissance peut être ralentie pendant l'enfance et l'adolescence avec une taille plus petite que la moyenne mais, à l'âge adulte, la plupart des personnes porteuses de la délétion 22q11 ont une taille normale. A l'adolescence, certains enfants peuvent développer une obésité marquée. Le périmètre crânien est souvent légèrement inférieur à la norme pour l'âge.

Les problèmes endocriniens

Les enfants porteurs de la délétion 22q11, ont le plus souvent un taux de calcium anormalement bas dans le sang (hypocalcémie) durant les premières semaines de vie. Très rarement, cette hypocalcémie peut entraîner des convulsions à la naissance ou des crises d'épilepsie. Les problèmes de calcémie peuvent perdurer (moins de 5% des cas), ou réapparaître par moments tout au long de la vie, et notamment au cours des phases importantes de la croissance.

Les problèmes infectieux et immunitaires

- Des bronchites, des bronchiolites, des rhino-pharyngites, des sinusites et des otites à répétition sont plus fréquentes pendant la petite enfance que chez les enfants de la population générale mais disparaissent généralement avec l'âge. Elles sont favorisées par les dysfonctionnements des muscles du palais. Dans certains cas, elles accompagnent un déficit des capacités de l'organisme à se défendre contre les infections (déficit immunitaire).

- Des maladies auto-immunes, maladies où le système immunitaire s'attaque aux organes et tissus de l'individu lui-même, sont possibles dans une minorité de cas : polyarthrite chronique évolutive (PCE) juvénile, vitiligo, hyperthyroïdie (maladie de Graves), hypothyroïdie.

Les problèmes psychomoteurs

- Une diminution du tonus musculaire (hypotonie) peut être à l'origine d'un retard moteur dans la petite enfance.

- Des difficultés d'apprentissage, de mémorisation et un déficit d'attention sont très fréquemment rencontrés. Environ 80% des enfants porteurs de la délétion 22q11 présentent un déficit intellectuel léger à modéré. Les enfants porteurs de la délétion 22q11 ont une difficulté à manipuler les petits objets et présentent une certaine lenteur dans la réalisation des actions.

- Les difficultés d'expression sont pratiquement constantes. Même en l'absence de déficit intellectuel, le langage apparaît en retard, souvent après trois ans (70% des cas). Les progrès ultérieurs sont rendus difficiles par les troubles de l'articulation secondaires au mauvais fonctionnement du voile du palais (insuffisance vélaire), rendant le discours peu intelligible en l'absence de rééducation orthophonique.

Les troubles du comportement

- Des troubles du comportement sont fréquemment présents et s'ajoutent aux difficultés d'apprentissage liées au déficit intellectuel : déficit d'attention, hyperactivité, troubles obsessionnels compulsifs, timidité et difficultés relationnelles. A l'adolescence ou à l'âge adulte, des troubles psychiatriques surviennent dans 10 à 15% des cas, souvent de façon brutale : bouffées délirantes, schizophrénie, dépression.

Bien que la liste de ces anomalies soit longue (plus de 180 anomalies différentes), elles ne concernent qu'un nombre très restreint de cas, ce qui montre la grande variabilité de cette affection et rend difficile la prise en charge. Dans certains cas les manifestations de la délétion 22q11 peuvent être tellement légères ou peu spécifiques, qu'elles passent inaperçues.

Les différentes appellations de la délétion 22q11 découlent de l'expression variable de celle-ci. Avant la découverte de la délétion en 1994, on pensait qu'il s'agissait de maladies distinctes. La dénomination syndrome de DiGeorge désigne les formes les plus sévères de la délétion 22q11, visibles dès la naissance. Cette forme associe des malformations cardiaques, un déficit immunitaire marqué et une hypocalcémie. La dénomination syndrome vélo-cardio-facial (ou syndrome VCF, ou encore syndrome de Shprintzen), correspond à la forme la plus habituelle : insuffisance vélaire (V), malformation cardiaque (C), aspect particulier de la face (F). En l'absence de malformation significative à la naissance (ou si leur présence n'a pas attiré l'attention), le syndrome de Shprintzen est habituellement diagnostiqué dans l'enfance devant les problèmes orthophoniques et les difficultés d'apprentissage. L'appellation CATCH22 (acronyme pour *Cardiac-Abnormal face-Thymus-Cleft palate-Hypocalcemia*), inventée en 1994, lorsque la cause du syndrome de Shprintzen a été identifiée, est désormais abandonnée : ce nom, qui fait écho au titre d'un roman de Joseph Heller, est jugé blessant par les Anglo-Saxons.

La dénomination délétion 22q11 est actuellement la plus appropriée.

Comment expliquer les symptômes ?

De nombreuses fonctions du corps peuvent être affectées dans la délétion 22q11 et la plupart des manifestations de ce syndrome restent inexpliquées.

La concentration de calcium sanguin (calcémie) est régulée par les glandes parathyroïdes situées dans le cou près de la glande thyroïde. Chez de nombreuses personnes porteuses de la délétion 22q11, ces glandes ne se sont pas développées correctement (hypoparathyroidie) et produisent une quantité insuffisante d'une hormone, la parathormone (ou PTH). La PTH règle la quantité de calcium présente dans le sang. Une quantité anormalement basse de calcium dans le sang (hypocalcémie) est à l'origine des rares cas de convulsions chez les nouveau-nés, et, chez les plus grands, de plaintes variées : douleurs musculaires vagues, crampes, tétanie, constipation, ballonnements.

Le thymus est une glande située dans le thorax, devant le cœur. Elle joue un rôle important, jusqu'à la puberté, dans la fabrication des lymphocytes T, cellules impliquées dans les défenses immunitaires de l'organisme. Un thymus peu développé voire absent conduit à un déficit immunitaire à l'origine d' infections récidivantes.

Quelle est son évolution ?

L'évolution de la délétion 22q11 est dominée par les troubles de l'apprentissage. L'espérance de vie est rarement menacée (sauf dans les rares cas de malformations sévères) et les per-

sonnes porteuses de cette anomalie ont généralement une espérance de vie normale.

Les épisodes d'hypocalcémie disparaissent spontanément, dans la plupart des cas, après quelques mois. Ils peuvent néanmoins persister, ou réapparaître chez les individus plus âgés.

Durant l'enfance, les infections peuvent être sévères chez une minorité de cas et entraîner un risque vital. En règle générale, les problèmes infectieux diminuent et, souvent, disparaissent avec le temps.

Les anomalies cardiaques sont habituellement opérables. Dans la plupart des cas, la chirurgie permet de corriger l'anomalie congénitale. Dans certains cas, les enfants opérés gardent une susceptibilité aux infections du coeur (endocardite), surtout lorsque le chirurgien a dû placer des éléments artificiels, ou lorsque la malformation n'est pas totalement réparée. Certaines malformations, heureusement rares, ne peuvent pas être corrigées. Ces anomalies graves sont plus ou moins bien tolérées, et peuvent dans certains cas, évoluer défavorablement et conduire au décès.

Certaines complications (hypo- ou hyperthyroïdie en particulier) peuvent apparaître tout au long de la vie.

Les troubles psychiatriques représentent une complication majeure de la délétion 22q11 mais sont exceptionnels avant l'adolescence.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la délétion 22q11 ?

Les médecins évoquent le diagnostic à partir des manifestations de la délétion 22q11 et plus particulièrement en présence de plusieurs anomalies typiques et fréquentes: anomalie cardiaque, malformation du palais, dysfonctionnement des muscles du palais (insuffisance vélaire), hypocalcémie, infections, difficultés d'apprentissage.... Le diagnostic est fait parfois très tardivement, chez l'adulte, lorsque les manifestations sont peu sévères ou peu visibles. Ce sont alors généralement les caractéristiques du visage associées à des troubles de l'apprentissage mis en évidence par l'interrogation de la personne, qui permettront de poser le diagnostic. Dans certains cas, le diagnostic pourra être fait chez un adulte parent d'un enfant porteur d'une délétion 22q11, à la suite de l'examen systématique de ses chromosomes, réalisé dans le cadre d"une consultation de génétique.

Une simple prise de sang permet de confirmer le diagnostic : à la demande du médecin, la délétion est recherchée spécifiquement dans le prélèvement sanguin. Le laboratoire réalise un examen des chromosomes (caryotype), puis recherche la délétion par une technique appelée « hybridation *in situ* fluorescente » ou FISH. Ce test est spécifique de la délétion 22q11. Cette dernière ne se voit pas lorsqu'on fait un caryotype standard.

Peut-on confondre cette pathologie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les manifestations cliniques de la délétion 22q11 sont très nombreuses. Occasionnellement, la présence d'une anomalie rare peut induire les médecins en erreur. Dans la plupart des cas, le peu de signes spécifiques peut faire errer le diagnostic, l'enfant étant présenté comme ayant un retard psychomoteur, un retard de langage ou un problème orthophonique isolé. L'aspect du visage, associé au petit périmètre crânien, peut faire penser aux séquelles

d'une exposition in utero à l'alcool (syndrome d'alcoolisation fœtale). D'autres anomalies chromosomiques (en particulier une délétion du bras p du chromosome 10), un diabète sucré maternel ou une exposition à l'acide rétinoïque pendant la vie embryonnaire peuvent donner les manifestations cliniques de la forme néonatale grave de la délétion 22q11 (syndrome de DiGeorge).

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Dans 80% des cas, la délétion 22q11 est une anomalie chromosomique sporadique. Dans les 20% de cas familiaux, elle est à transmission autosomique dominante. Une personne porteuse de cette anomalie a donc 50% de risque de la transmettre à ses enfants, quelque soit leur sexe.

Lorsque aucun des parents n'est porteur de la délétion 22q11, le risque d'avoir un second enfant atteint est de 1%. En effet, dans 1% des cas, la délétion peut être présente au niveau des glandes reproductrices d'un des deux parents (ovaire, testicule), alors que l'examen des chromosomes des cellules du sang est normal. C'est ce qu'on appelle une mosaïque germinale. La délétion 22q11 peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une anomalie accidentelle.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal est techniquement réalisable. Il consiste à vérifier la présence de la délétion sur les chromosomes du fœtus. Ce test est réalisé sur les villosités choriales du trophoblaste, le tissu embryonnaire qui va former le placenta (et possède les mêmes chromosomes que l'embryon). La biopsie de trophoblaste se fait entre 10 et 12 semaines d'amnénorrhée. On peut également faire le diagnostic sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus) à 16 semaines d'aménorrhée. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Le diagnostic prénatal sur trophoblaste peut être proposé si l'un des parents est porteur de l'anomalie 22q11. L'examen sur liquide amniotique est proposé aux couples qui ont déjà un enfant atteint, même dans le cas d'une délétion 22q11 *de novo* (en raison du risque de mosaïque germinale). Enfin, si une malformation cardiaque est détectée *in utero* chez le fœtus, l'examen sur liquide amniotique sera également proposé. Si la délétion 22q11 est mise en évidence par le diagnostic prénatal, il reste cependant impossible de prédire la sévérité des problèmes d'apprentissage, ou des autres complications inaccessibles à l'échographie. Un parent porteur d'une forme discrète de l'affection peut avoir un enfant atteint d'une forme sévère.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Une enquête familiale réalisée par un médecin généticien est conseillée : un dépistage par la technique FISH doit être systématiquement proposé aux parents d'enfants porteurs d'une délétion 22q11, les manifestations de l'anomalie pouvant être légères et passer inaperçues.

Les frères et sœurs, qui ne sont pas porteurs de la délétion 22q11, n'ont pas plus de risque que la population générale d'avoir des enfants porteurs de cette anomalie.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement capable de corriger le défaut génétique et de reconstituer le segment de chromosome manquant. Cependant, une prise en charge précoce et pluridisciplinaire est requise ainsi qu'un suivi à long terme.

- Des examens cardiaques comprenant une échocardiographie sont indispensables dès le diagnostic afin de dépister toute anomalie du cœur. Selon les cas, une simple surveillance sera proposée, ou une correction chirurgicale de la malformation sera nécessaire.

- Si une fente palatine ou labiale est présente, elle pourra être opérée en chirurgie maxillo-faciale.

Une intervention chirurgicale au niveau du pharynx (pharyngoplastie) pourra éventuellement être envisagée si les troubles du langage sont importants et résistent à la prise en charge orthophonique.

- Un bilan immunitaire doit être effectué dans les premiers mois de l'enfant. La mesure du nombre de lymphocytes produits par le thymus (lymphocytes T) doit être réalisée lorsque le diagnostic est posé. Ce comptage peut amener une discussion sur l'opportunité des vaccinations obligatoires de la petite enfance (DTpolio, ROR, BCG...). Un suivi par un médecin immunologiste est indispensable. En cas d'infection grave, l'enfant devra être pris en charge en milieu spécialisé pour son suivi.

- Un bilan ORL est réalisé. Durant la petite enfance, en cas d'infections fréquentes, une antibiothérapie adaptée est indispensable. Les otites doivent être correctement soignées afin de ne pas entraîner de perte de l'audition. En cas d'otites à répétition qui ne guérissent pas totalement, la mise en place de drains tympaniques destinés à assécher l'oreille moyenne est souvent envisagée. Des baignades en piscine doivent être évitées, afin de limiter les risques d'otites. Pour les baignades en piscine, des précautions doivent être prises comme l'utilisation de bouchons auriculaires.

- Le dosage du calcium sanguin (calcémie) doit être réalisé dès le diagnostic posé. Même lorsque le taux sanguin initial est normal, il est recommandé de contrôler la calcémie très régulièrement les premières semaines de vie, puis une fois par an ou en cas de plaintes évocatrices (crampe, douleur musculaire, constipation...). Une supplémentation en calcium et en vitamine D et/ou l'administration d'hormone parathyroïdienne (chez le nouveau-né) est mise en place en cas d'hypocalcémie, afin de prévenir les crampes et les convulsions.

- La fonction de la thyroïde devra être contrôlée chaque année, par une prise de sang. En cas d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, un traitement adapté sera mis en place par un endocrinologue pédiatre.

- Une radiographie du thorax et une échographie rénale sont préconisées au moment du diagnostic, pour la mise en évidence des anomalies vertébrales et rénales.

- En cas de scoliose, une prise en charge régulière par un kinésithérapeute est indispensable. En fonction de sa sévérité et de son évolutivité, cette prise en charge pourra être complétée par un traitement orthopédique (corset, chirurgie). Ce type d'intervention reste

toutefois exceptionnel dans la délétion 22q11.

- Dans les cas de trouble de la déglutition, le recours à une sonde gastrique permettra l'alimentation du nouveau-né. Des traitements médicamenteux adaptés permettront de limiter les reflux gastroœsophagiens et les problèmes de constipation.

- Les troubles des apprentissages nécessitent une prise en charge rééducative associant orthophoniste, psychomotricien et psychologue. Le traitement des troubles de la parole et plus particulièrement de l'articulation est pris en charge par un orthophoniste ou un logopédiste le plus tôt possible (dès l'âge de 1 an). Les troubles majeurs du comportement nécessitent parfois une prise en charge spécifique par un pédopsychiatre, éventuellement assortie d'un traitement médicamenteux.

Quels sont les risques du traitement ?

A long terme, une supplémentation en calcium augmente le risque de calculs rénaux et doit donc être suivie régulièrement par un endocrinologue. Toute intervention chirurgicale est potentiellement à risque mais celui-ci n'est pas augmenté chez les porteurs de la délétion 22q11.

Comment faire suivre son enfant ?

Le pédiatre ou le généticien organisera la prise en charge pluridisciplinaire en fonction des manifestations de cette anomalie génétique.

En fonction de l'existence d'anomalies associées, le suivi pourra être multidisciplinaire : cardiopédiatre (suivi pré- et post-chirurgical), orthopédiste (en cas de scoliose), immunologiste, endocrinologue.

Le calcium et les hormones thyroïdiennes doivent être dosés chaque année. En cas de supplémentation chronique avec du calcium, la fonction rénale devra être contrôlée régulièrement (examen d'urine et de sang, échographie rénale).

Des examens cliniques et neurologiques réguliers sont nécessaires. L'appréciation du développement général et, plus particulièrement, du développement du langage doit faire partie du bilan pédiatrique systématique. Un examen ORL et un bilan orthophonique doivent être réalisés régulièrement et plus particulièrement en cas d'otites à répétition. Les performances scolaires et les capacités intellectuelles sont également évaluées tout au long de l'enfance et l'adolescence. L'implication des parents et de l'entourage dans la prise en charge précoce de l'enfant porteur de la délétion 22q11 est primordiale pour un développement psychomoteur optimal.

En cas de troubles du comportement ou de troubles psychiatriques, une consultation chez un psychologue ou un psychiatre est conseillée et un suivi à long terme permettra de limiter ces manifestations.

A l'âge adulte, la surveillance doit être maintenue, en particulier sur le plan du calcium, du fonctionnement de la thyroïde, du dépistage des maladies auto-immunes et des troubles psychiatriques, qui peuvent apparaître à tout âge.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique peut être utile aussi bien pour l'enfant porteur de la délétion 22q11 que pour l'entourage, parents et frères et sœurs.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de cette pathologie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Durant l'enfance ou l'adolescence, les individus porteurs de la délétion 22q11 peuvent présenter une timidité excessive et des difficultés à communiquer. Il est donc important de favoriser leur intégration sociale avec les autres enfants du même âge et les faire participer à des activités collectives (sportives, culturelles, associatives...).

Dans la majorité des cas, les enfants porteurs de la délétion 22q11 s'intègrent dans une scolarité normale avec un soutien complémentaire. Cependant, les difficultés de langage et un rythme d'apprentissage plus lent que la moyenne peuvent conduire à orienter l'enfant vers un enseignement spécialisé. Le déficit intellectuel, s'il est présent, n'empêche pas une bonne intégration sociale dans la majorité des cas. L'apparition de troubles psychiatriques peut avoir des conséquences à la fois sur la vie familiale, sociale et professionnelle et doivent donc être rapidement pris en charge pour en limiter les conséquences.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Actuellement, de nombreuses études sont en cours pour déterminer si des gènes sont plus particulièrement impliqués dans certaines manifestations de la délétion 22q11 comme le gène *TBX1*. Des gènes impliqués dans les troubles du comportement et les problèmes psychiatriques associés à la délétion 22q11 font également l'objet de recherche très active.

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres personnes porteuses de cette anomalie génétique ?

En contactant les associations consacrées à cette anomalie génétique. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Alain Verloes

Centre de Référence des anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique
Hôpital Robert Debré, Paris

Professeur Nicole Philip

Centre de Référence des syndromes dysmorphiques avec retard mental
Hôpital d'adultes de la Timone, Marseille

Génération 22

GENERATION 22

La dystonie focale

Dystonie localisée

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la dystonie focale. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la dystonie focale ?

La dystonie focale (ou dystonie localisée) se caractérise par des contractions involontaires et soutenues des muscles (spasmes musculaires) d'une région particulière du corps. Elles entraînent alors des mouvements répétés, des torsions ou des postures anormales. Plusieurs formes de dystonie focale existent selon la région du corps impliquée. Les plus fréquentes sont : la dystonie cervicale (ou torticolis spasmodique), la crampe de l'écrivain, le blépharospasme, la dystonie oro-mandibulaire et la dystonie laryngée.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment donné) est de 1 sur 8 500 personnes.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La dystonie focale n'est pas spécifique d'une région ou d'une population particulière. Elle apparaît généralement à l'âge adulte, parfois dès l'adolescence, et touche indifféremment les hommes et les femmes. Exceptionnellement elle peut survenir durant l'enfance mais souvent, dans ce cas, elle représente la première manifestation d'une dystonie généralisée qui est une autre maladie.

A quoi est-elle due ?

Les causes de la dystonie focale ne sont pas encore bien connues. Elle peut affecter une personne sans qu'aucun membre de sa famille soit atteint (cas sporadique). Parfois, plusieurs personnes de la même famille sont atteintes. Des facteurs génétiques ont été alors mis en évidence, mais on ne sait pas encore dans quelle proportion des cas ils jouent un rôle important. Plusieurs régions particulières de chromosomes sont impliquées telles que

les régions appelées DYT6, DYT7, DYT13 situées sur les chromosomes 8, 18 et 1 respectivement. Parmi les dystonies d'origine génétique, la dystonie focale isolée est rare. Elle peut néanmoins être la seule manifestation chez une personne apparentée à un malade atteint d'une forme de dystonie plus sévère (comme la dystonie généralisée) dans laquelle d'autres régions chromosomiques sont impliquées (régions DYT1 ou DYT11). Ceci signifie que le type d'atteinte chez un membre de la famille ne permet pas de prédire la sévérité et le type d'atteinte de la dystonie qui peut apparaître chez un autre membre de la famille.

Est-elle contagieuse ?

La dystonie focale n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

La dystonie focale se présente sous plusieurs formes dont les manifestations varient en fonction de la partie du corps concernée : les paupières, la bouche, le larynx, la main, le bras ou le cou. Beaucoup plus rarement, elle peut atteindre les membres inférieurs. Les premières manifestations de la maladie sont des difficultés à contrôler un mouvement (rotation de la tête, écriture) avec une impression de tension musculaire, rarement douloureuse. Peuvent s'y ajouter des tremblements. Ces manifestations peuvent être discrètes pendant longtemps puis s'étendre et s'accentuer.

Les manifestations de la dystonie sont présentes en continu la plupart du temps, excepté pour la crampe de l'écrivain ou du musicien qui ne se manifeste que lorsque le malade réalise l'acte impliqué (écriture, utilisation de l'instrument de musique).

Le stress et la fatigue accentuent généralement les manifestations de la maladie tandis que la relaxation et le repos favorisent une diminution de celles-ci. Ces manifestations peuvent disparaître spontanément pendant quelque temps (rémission) et à plusieurs reprises, mais ce phénomène est transitoire.

Dans les formes familiales de dystonie focale, les personnes affectées peuvent présenter des manifestations variables (variabilité d'expression), la maladie pouvant parfois passer inaperçue car peu gênante (pénétrance réduite).

Parfois, la dystonie focale peut s'étendre aux parties voisines du corps : on parle alors de dystonie segmentaire. L'atteinte des paupières dans le blépharospasme peut se combiner à une atteinte d'autres muscles du visage comme dans la dystonie oro-mandibulaire et donner alors le syndrome de Meige. Dans quelques cas, la dystonie peut être « bi-focale » c'et à dire concerner des parties du corps qui ne sont pas adjacentes : par exemple une dystonie laryngée associée à une crampe de l'écrivain.

La dystonie cervicale ou torticolis spasmodique

La dystonie cervicale est la forme la plus fréquente des dystonies focales de l'adulte. Elle se caractérise par une contracture involontaire des muscles du cou et des épaules, entraînant un mouvement ou une posture anormale : la tête se tourne anormalement vers un coté (torticolis) ou s'incline vers l'épaule (latérocolis), le cou s'incline complètement vers l'avant (antécolis) ou l'arrière (rétrocolis). Des tremblements de la tête et des douleurs au niveau du cou accompagnent ces mouvements involontaires. Plus fréquente chez la femme, la dystonie cervicale débute entre 30 et 60 ans.

Le blépharospasme

C'est la deuxième forme la plus fréquente des dystonies focales de l'adulte. Elle touche les

muscles des paupières qui se ferment de façon répétitive et incontrôlable (spasmes). Cette fermeture commence généralement par une accentuation des clignements. Les personnes atteintes de blépharospasme se plaignent de fermeture involontaire et parfois prolongée de leurs paupières, le plus souvent lorsqu'ils sont actifs (conduite automobile, promenade en ville, lecture, etc). Cette contracture peut devenir quasi-continue. Les personnes ont les yeux fermés quasiment en permanence : même si les yeux sont intacts, les personnes ont l'impression « d'être aveugles ». Les paupières des deux yeux sont touchées en même temps dans la plupart des cas mais l'atteinte d'un seul côté est possible. Le blépharospasme concerne généralement des personnes plus âgées, après 50 ans, et apparaît plus fréquemment chez les femmes.

Dystonie de fonction : crampe de l'écrivain

La crampe de l'écrivain se caractérise par une contracture des muscles des doigts et/ou de la main quand la personne commence à écrire. Cette contraction involontaire est rarement douloureuse. Une partie du membre supérieur ou le bras entier peut prendre une mauvaise position lors de l'écriture telle qu'une crispation des doigts sur le crayon, l'élévation d'un ou plusieurs doigts, l'écartement du coude, une extension ou flexion du poignet. L'écriture est rendue très difficile voire impossible et les mots sont difficilement lisibles. Lorsque l'action s'arrête, les muscles se relâchent. La crampe de l'écrivain peut parfois gêner d'autres actions de la vie quotidienne (utilisation d'outils, de couverts...).

Il semblerait que cette forme de dystonie focale se retrouve plus fréquemment dans certaines professions (enseignant, médecin, secrétaires). Ces professions ayant en commun d'écrire beaucoup, la crampe de l'écrivain pourrait être due à de mauvaises habitudes gestuelles. Une crampe similaire se retrouve chez certains musiciens professionnels (crampe du musicien) ou sportifs comme les golfeurs. Toutes ces formes de dystonies sont généralement regroupées sous le terme de dystonies de fonction.

La dystonie oro-mandibulaire

Elle se caractérise par une atteinte des muscles de la mâchoire, des lèvres et de la langue : la bouche s'ouvre et se ferme involontairement, peut rester ouverte ou fermée temporairement ; les lèvres se contractent et la langue est sujette à des mouvements circulaires involontaires. La personne atteinte a des difficultés pour manger ou pour parler, se mord fréquemment la langue ou l'intérieur des joues.

La dysphonie spasmodique ou dystonie laryngée

La dysphonie spasmodique se caractérise par une altération de la voix due à une atteinte des muscles du larynx, situés au niveau de la gorge. La voix peut être forcée, rauque ou spasmée dans la dysphonie spasmodique dite en adduction ou alors basse et essoufflée, comme si l'air s'échappait dans la forme dite en abduction. La personne a du mal à se faire comprendre au téléphone mais peut paradoxalement chuchoter ou crier, car elle passe dans un autre registre vocal. La personne atteinte peut également présenter des difficultés à respirer.

Comment expliquer les symptômes ?

La dystonie focale est une maladie d'origine cérébrale due à un dysfonctionnement des cellules nerveuses localisées au niveau des noyaux gris centraux. Ces noyaux gris centraux sont des structures cérébrales profondes dont le rôle est de contrôler la fluidité du mouvement, en filtrant les éventuels mouvements parasites et en contrôlant l'organisation, la préparation et la qualité de la réalisation du mouvement. Leur altération entraîne, selon les cas,

des mouvements anormaux et des spasmes musculaires caractéristiques de la dystonie.

Quelle est son évolution ?

La dystonie focale, par définition, se limite au groupe de muscles atteints initialement. Dans environ 20% des cas, elle peut toucher les régions voisines, comme par exemple une atteinte du cou et du membre supérieur.

Dans moins de 1% des cas, la dystonie focale peut être la première manifestation d'une dystonie généralisée. Les personnes qui développent une dystonie focale pendant l'enfance ou ayant plusieurs membres de leur famille atteints, développent plus fréquemment une dystonie généralisée. Dans ce cas, l'évolution est plus défavorable, les contractures et mouvements involontaires se généralisant à l'ensemble du corps.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la dystonie focale ?

Le diagnostic de la dystonie focale est en premier lieu évoqué sur un examen clinique et sur la description réalisée par la personne des principales manifestations de sa maladie. Le diagnostic est donc uniquement clinique. Il est le plus souvent porté par un neurologue, spécialisé dans le domaine des mouvements anormaux.

L'électromyogramme (EMG) mesure et caractérise l'activité des muscles et permet de bien délimiter ceux mis en jeu dans la dystonie. L'EMG consiste à enregistrer l'activité électrique spontanée d'un muscle au repos ou au cours d'un mouvement. Contrairement à l'EMG habituel qui s'effectue à l'aide de fines aiguilles enfoncées dans le muscle à travers la peau, l'EMG pour l'enregistrement des mouvements anormaux de la dystonie se fait en collant des électrodes sur la peau, mais sans aiguilles. Il se déroule au cabinet médical, quelquefois dans un service spécialisé à l'hôpital (neurophysiologie, en consultation de neurologie). Cet examen ne nécessite pas de préparation particulière et dure environ une demi-heure. Il permet également de discerner plus précisément les muscles touchés ce qui est indispensable pour le traitement par injection de toxine botulique. Ce n'est qu'à l'occasion de l'injection de toxine que des aiguilles seront utilisées.

Dans le cas de la dystonie laryngée, d'autres examens spécialisés sont réalisés pour confirmer le diagnostic. Par exemple, la fibroscopie des cordes vocales permet de visualiser leur mouvement grâce à l'introduction dans le nez ou la bouche d'un tube souple contenant une fibre optique (endoscope).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La dystonie focale s'accompagne la plupart du temps de mouvements anormaux ou de tremblements et peut être confondue avec une forme de tremblement appelée tremblement essentiel. Cependant, les formes de dystonie focale présentant uniquement un tremblement (forme tremblante pure) sont très rares. Elles touchent le cou ou un membre supérieur. Elle doit être également distinguée de la dystonie généralisée qui est une forme progressive de dystonie se généralisant à l'ensemble du corps. Cette dernière apparaît durant l'enfance et est beaucoup plus invalidante que la dystonie focale.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La dystonie focale peut être héréditaire et dans ce cas elle est de transmission autosomique dominante. Une personne atteinte a donc 50% de risque de transmettre le gène responsable de la maladie. Toutefois, porter le gène de la maladie ne signifie pas qu'on développera obligatoirement les symptômes : seuls 30% des personnes qui portent le gène développent la maladie. On parle de pénétrance incomplète. De plus, les manifestations de la maladie sont très variables d'un malade à un autre et il est donc difficile de prédire dans quelle mesure des membres d'une même famille qui portent le gène de la dystonie présenteront des manifestations plus ou moins sévères.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Actuellement, le diagnostic prénatal n'est pas possible.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels sont les bénéfices attendus ?

Le traitement des différentes formes de dystonie focale est symptomatique, il permet d'atténuer les manifestations de la maladie mais ne guérit pas définitivement celle-ci.

La toxine botulique représente le traitement le plus efficace et permet de diminuer considérablement les manifestations de la maladie et de restaurer une grande partie de la fonction du muscle atteint.

Il consiste en une injection directe de la toxine dans le ou les muscles concernés qui les paralyse partiellement. Seule la contraction involontaire des muscles est empêchée, la contraction volontaire reste possible. La difficulté du traitement est donc de trouver le bon dosage permettant de réduire les spasmes musculaires tout en préservant la fonction du muscle. Ce traitement peut s'appliquer à tous les muscles atteints des différentes formes de dystonie focale et permet également de réduire la douleur liée à la contracture. L'effet de la toxine n'est pas immédiat et peut apparaître jusqu'à 15 jours après l'injection. La dose de toxine injectée est adaptée en fonction du muscle visé et est spécifique à chaque personne atteinte de la maladie. Ce traitement doit être renouvelé lorsque l'effet de la toxine diminue (en général tous les trois à quatre mois). Si le dosage de la toxine injectée est inadéquat et/ou la sélection du muscle impliqué est imprécise, ce traitement peut s'avérer inefficace.

Pour le blépharospasme, c'est le traitement le plus efficace actuellement. L'injection se fait au niveau du muscle orbiculaire de l'œil (muscle qui entoure la paupière). Il permet d'obtenir une amélioration mais l'élimination totale des manifestations de la maladie est très rare. L'injection de la toxine est renouvelée tous les quatre à six mois. A long terme, le traitement garde son efficacité et un recul de plus de 10 ans avec la persistance de l'efficacité dans plus de 80 % des cas est rapportée.

Pour le torticolis spasmodique, le traitement comprend une injection de toxine botulique au niveau des muscles du cou (muscles cervicaux) et des épaules. L'injection de la

toxine est renouvelée tous les trois à six mois et l'effet est amélioré par une rééducation fonctionnelle.

Pour la crampe de l'écrivain, l'injection de toxine botulique permet de retrouver un certain confort d'écriture dans un tiers à la moitié des cas. Cette injection doit être très précise et la sélection des muscles cibles se fait par un examen clinique minutieux complété par une électromyographie. L'injection de la toxine doit généralement être renouvelée tous les six à neuf mois. Les injections doivent toujours être couplées à une rééducation spécialisée permettant de « réapprendre » les gestes qu'il n'était plus possible de réaliser.

Pour la dystonie oro-mandibulaire le traitement par la toxine botulique permet une amélioration partielle des manifestations de la maladie. Les muscles impliqués sont plus difficiles à cibler que dans les autres formes de dystonie focale. Là encore, l'électromyographie apportera une aide pour discerner plus précisément les muscles touchés.

Pour la dysphonie spasmodique, l'injection de toxine botulique permet une très bonne amélioration des performances vocales. Les injections de toxine botulique sont plus espacées que pour les autres formes de dystonie focale, généralement entre six et douze mois.

D'autres médicaments en association à la toxine botulique sont également utilisés dans le traitement de la dystonie focale tels que les anticholinergiques, les benzodiazépines (diazépam), le baclofène, la tétrabenazine. Ils permettent une diminution de la douleur, une relaxation des muscles et réduisent les mouvements involontaires de ceux-ci.

Une intervention chirurgicale est parfois envisagée lorsque les symptômes ne répondent plus aux traitements. Il s'agit de la stimulation cérébrale profonde (dans les pallidum, structures qui font partie des noyaux gris centraux) qui est la mise en place d'électrodes reliées à un pace-maker. Ces électrodes délivrent de toutes petites quantités de courant indolores, ce qui régularise le mouvement et fait disparaître les mouvements anormaux. Cette chirurgie est principalement indiquée dans les dystonies généralisées et dans les dystonies cervicales complexes qui ne sont pas ou plus accessibles au traitement par la toxine botulique. Un suivi régulier pour surveiller ou moduler l'intensité du courant délivré permet de tirer le maximum de bénéfice du traitement. La stimulation cérébrale profonde ne se fait que dans quelques centres spécialisés dans la neurochirurgie fonctionnelle et la prise en charge des mouvements anormaux.

Une autre chirurgie, maintenant presque abandonnée face à l'essor de la neurochirurgie fonctionnelle, consiste à sectionner les nerfs qui sont reliés aux muscles impliqués dans les spasmes musculaires (neurotomies sélectives). Cette opération peut être indiquée dans le torticolis spasmodique mais reste peu employée.

Quels sont les risques du traitement ?

La toxine botulique peut parfois agir sur les muscles voisins de ceux qui étaient ciblés au départ et entraîner une légère paralysie de ceux-ci. Cet effet s'estompe généralement au bout de quelques semaines. Ainsi dans le blépharospasme, la toxine botulique peut diffuser aux muscles voisins et entraîner transitoirement une chute de la paupière supérieure (ptosis), une vision trouble ou double (diplopie) ou une production anormale de larmes (larmoiement). Dans le torticolis spasmodique, la toxine botulique injectée au niveau des muscles du cou peut atteindre également les muscles du pharynx provoquant des difficultés à avaler (dysphagie) et plus particulièrement des risques transitoires de fausses routes des aliments. Dans le torticolis spasmodique, l'injection de toxine botulique peut parfois être associée à des infections pulmonaires (pneumopathies d'inhalation). Dans la dysphonie

spasmodique, des troubles de la déglutition peuvent également apparaître ainsi qu'une perte transitoire de la voix (aphonie).

Comment se faire suivre ?

La prise en charge est réalisée par un neurologue ou par un ophtalmologiste dans le cas du blépharospasme, un oto-rhino-laryngologiste dans les dystonies laryngée et oro-mandibulaire.

Les injections de toxine botulique doivent être régulières, renouvelées dès que l'action de cette dernière commence à diminuer. Elles sont généralement réalisées à l'hôpital dans la journée et ne nécessitent pas d'hospitalisation (traitement ambulatoire). Ce traitement doit être accompagné de séances régulières de rééducation chez un kinésithérapeute afin de récupérer et maintenir l'activité motrice des muscles atteints de dystonie. Elles permettront également d'améliorer la souplesse et la relaxation des muscles contracturés.

Dans la dysphonie spasmodique, le suivi par un orthophoniste permettra de diminuer les altérations de la voix.

Dans la dystonie oro-mandibulaire, une prise en charge des troubles de l'articulé dentaire par un dentiste-occlusodontiste permettra d'optimiser le traitement.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La dystonie focale peut être socialement invalidante, entraînant une souffrance psychologique et physique chez les personnes atteintes. Une prise en charge psychologique et de la douleur peut s'avérer nécessaire. Selon sa localisation, la dystonie rend souvent difficile l'exécution des tâches quotidiennes et professionnelles, et souvent peut mener à une inaptitude partielle ou complète au travail.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

De nombreux travaux sont en cours pour essayer de trouver quelles sont les causes exactes de la dystonie focale et plus particulièrement de déterminer quels sont les gènes impliqués dans cette maladie.

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de dystonie focale ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Marie Vidailhet

Service associé au centre de référence des maladies neurogénétiques
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Association de Malades Atteints de Dystonie
AMADYS / LFCD

Association AIDYSTON

AIDYSTON

La dystrophie myotonique de Steinert

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la myotonie de Steinert. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la myotonie de Steinert ?

La dystrophie myotonique de Steinert ou myotonie de Steinert ou encore maladie de Steinert est une affection génétique et héréditaire qui atteint principalement les muscles, entraînant une difficulté au relâchement après la contraction (myotonie) et un affaiblissement musculaire progressif avec diminution du volume musculaire (atrophie). La maladie peut atteindre d'autres organes que les muscles. Cette affection s'exprime très différemment d'un malade à l'autre, notamment en fonction de l'âge d'apparition, allant des formes du nouveau-né très graves à certaines formes tardives de l'adulte presque inapparentes.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie (nombre de malades dans une population donnée) est de 1 sur 20 000 à 1 sur 25 000. La maladie est présente partout dans le monde mais avec une prévalence très variable d'un pays à l'autre. Par exemple, elle est rare en Afrique mais très répandue chez les Canadiens français du pourtour du lac Saint-Jean (environ 1 malade pour 500 personnes).

Qui peut en être atteint ?

La maladie peut se révéler à tous les âges de la vie, aussi bien chez le nouveau-né que chez l'adulte. Cependant, le plus souvent, on en fait le diagnostic entre 10 et 30 ans. Les signes cliniques et la gravité sont différents suivant l'âge d'apparition. Plus la maladie se déclare tôt, plus elle est sévère.

A quoi est-elle due ?

La maladie est d'origine génétique. Elle est due à une anomalie d'un gène nommé *DMPK* et localisé sur le chromosome 19. Les gènes sont formés d'ADN et les molécules d'ADN sont constituées de quatre bases (qui constituent l'alphabet du code génétique), à savoir A

(adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). Le gène responsable de la maladie de Steinert possède une région dans laquelle une séquence de trois bases (CTG) est répétée plusieurs fois. Le gène anormal (muté) comporte une augmentation (expansion) du nombre de ces répétitions. C'est ainsi que le triplet CTG est répété de 50 à plus de 3000 fois chez la personne malade, alors qu'il ne l'est que de 5 à 37 fois chez le sujet sain. De façon générale, plus le nombre de répétitions est élevé plus la maladie est sévère, sans qu'il existe toutefois un parallélisme parfait entre ce nombre de répétitions et la sévérité de la maladie. Ce nombre de répétitions a tendance à augmenter au fil des générations (phénomène d'anticipation) expliquant l'aggravation de la maladie au fil des générations au sein d'une même famille. Cette amplification varie selon le sexe du parent transmetteur et le nombre de répétitions dont il est porteur ; c'est ainsi que les formes graves du nouveau-né sont toujours transmises par la mère. Le gène *DMPK* code pour une protéine : la myotonine. Le rôle exact de cette protéine n'est pas encore très bien connu.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Steinert est une affection neuro-musculaire, qui touche les muscles et le cœur, mais aussi les yeux ou le système endocrinien. Cette maladie se manifeste d'une façon très variable d'une personne à l'autre et l'on peut différencier plusieurs formes, en fonction notamment de l'âge de début de la maladie.

- La forme habituelle ou **forme juvénile** est celle de l'adulte jeune :

Elle débute habituellement vers 30 ans, mais peut survenir plus tôt dès l'adolescence. Cette forme associe de façon variable :

- une atteinte musculaire avec une faiblesse musculaire et une diminution du volume du muscle (atrophie musculaire). Cette faiblesse se manifeste par un affaissement des paupières (ptôsis), un visage allongé, des difficultés à prononcer les mots, à relever la tête en position allongée, à tenir fermement un objet ou à soulever un objet lourd, à monter les escaliers ou à se relever de la position assise, et par une démarche traînante. Au bout de plusieurs années, certaines personnes seront obligées d'utiliser une canne, d'autres un fauteuil roulant. A l'inverse, certains malades resteront peu gênés durant toute leur vie.

La myotonie, quant à elle, touche surtout les mains et les malades ont du mal à lâcher un objet après l'avoir empoigné fermement. La myotonie est favorisée par le froid, mais elle diminue après un échauffement progressif du muscle.

- une atteinte cardiaque avec troubles du rythme ou de la conduction cardiaque. Les malades peuvent ressentir une accélération des battements du cœur (palpitations), une irrégularité des battements cardiaques (arythmie), voire des étourdissements. Cependant, l'atteinte cardiaque peut aussi passer inaperçue, c'est pourquoi les médecins doivent la rechercher chez tous les malades à cause du risque possible de mort subite lorsqu'elle n'est pas diagnostiquée.

- une atteinte oculaire à type de cataracte (opacité du cristallin) qui est fréquente et survient plus précocement que dans la population générale. Elle se traduit par une baisse de la vision. Cette cataracte a des caractères particuliers : elle a un aspect en « écussons », avec opacités multicolores dans le cristallin. Il faut la rechercher par un examen à la lampe à fente.

- une atteinte respiratoire donnant souvent assez peu de signes. Les malades peuvent cependant présenter des infections pulmonaires ou des difficultés respiratoires avec toux et essoufflement, voire des pauses respiratoires (apnées) pendant le sommeil. Ces apnées peuvent passer inaperçues mais elles sont à l'origine de troubles du sommeil et doivent être recherchées.

- des troubles neurologiques à type de somnolence avec une tendance à s'endormir facilement, à dormir longtemps et à avoir fortement envie de dormir pendant la journée. Cette somnolence peut être gênante pour travailler. Certains malades peuvent présenter une lenteur intellectuelle, voire un retard mental dans les formes précoces. Une dépression est aussi possible.

- des troubles endocriniens avec une tendance au diabète sucré et un mauvais fonctionnement des glandes sexuelles (hypogonadisme) responsable d'une diminution de la fertilité dans les deux sexes et d'une impuissance précoce chez l'homme.

- une atteinte des cheveux avec une chute de cheveux (calvitie) précoce chez l'homme et des cheveux anormalement fins chez la femme.

- des problèmes digestifs avec une constipation ou des calculs dans la vésicule biliaire (lithiase biliaire).

- des réactions à certains médicaments, notamment aux anesthésiques.

Il faut insister sur le fait que les manifestations de la maladie sont très variables d'une personne à l'autre. Certaines de ces manifestations peuvent être isolées, comme l'arythmie ou la somnolence, d'autres potentiellement graves comme les troubles cardiaques peuvent n'entraîner aucun signe et doivent être recherchées par des examens complémentaires.

La forme infantile

Elle commence précocement avant l'âge de dix ans. La myotonie est souvent absente. En revanche, il existe presque constamment une faiblesse musculaire et un déficit intellectuel modéré.

La forme congénitale

Elle est présente dès la naissance et même souvent dès la période intra-utérine, où l'on constate un excès de liquide amniotique (hydramnios) et une diminution des mouvements fœtaux. A la naissance, l'enfant est très mou (hypotonique), il a des difficultés à téter et à avaler. Il présente souvent des troubles respiratoires (détresse respiratoire) qui peuvent entraîner son décès. Les enfants qui survivent ont habituellement une déficience intellectuelle. Cette forme néonatale est toujours transmise par la mère.

La forme tardive bénigne

Cette forme est la moins sévère. Elle se traduit par une cataracte, une calvitie et parfois des troubles cardiaques.

Comment expliquer les symptômes?

Il est encore difficile actuellement d'expliquer les symptômes de la maladie. Cependant les recherches se poursuivent. Des chercheurs ont mis en évidence que l'ARN mutant transcrit à partir du gène *DMPK* anormal s'accumule dans le noyau de la cellule et se lie avec de nombreuses protéines pour former un foyer intranucléaire anormal. L'ARN ou acide ribonucléique fait fonction de relais entre l'information codée dans l'ADN et la fabrication de la protéine au niveau de la cellule. Il s'ensuit de cette accumulation d'ARN muté de nombreuses mo-

difications fonctionnelles dans la cellule telles que des anomalies de l'épissage alternatif de l'ARN de certaines protéines. L'épissage alternatif est un phénomène qui fait qu'à partir d'un même gène la cellule fabrique plusieurs protéines différentes. Ce phénomène ne se réaliserait pas correctement dans la maladie de Steinert.

Quelle est son évolution ?

L'évolution est très variable d'un malade à l'autre. Elle est parfois bénigne surtout dans les formes d'apparition tardive, parfois beaucoup plus invalidante du fait de la perte de la marche au bout de quinze à vingt ans d'évolution ou d'une déficience intellectuelle dans les formes précoces. En dehors des formes graves du nouveau-né, l'espérance de vie est pratiquement normale si le cœur est bien surveillé.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la myotonie de Steinert ?

Les médecins évoquent le diagnostic devant les signes cliniques comme la faiblesse musculaire, la myotonie, la cataracte précoce ou les signes cardiaques. Parfois, ce sont les antécédents familiaux qui permettent de penser à la maladie.

Le diagnostic est confirmé actuellement par l'analyse du gène, possible sur une simple prise de sang. L'électromyogramme (examen de l'activité électrique du muscle) est assez caractéristique, montrant des décharges myotoniques mais il est beaucoup moins pratiqué depuis que l'on dispose du diagnostic génétique, moins désagréable pour le malade. Enfin, la biopsie musculaire est inutile si le diagnostic a pu être affirmé par l'analyse génétique.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il faut tout d'abord différencier la maladie de Steinert des autres dystrophies myotoniques, celle de type 2 (DM2) et celle plus rare de type 3 (DM3), la maladie de Steinert représentant la forme 1 (DM1). La DM2 se caractérise par une myotonie et une dystrophie musculaire avec faiblesse prédominant aux muscles proximaux, cuisses et épaules, alors que la DM1 atteint plus les muscles distaux, mains et pieds. L'atteinte cardiaque est moins fréquente dans la DM2 que dans la DM1 et l'évolution est plus favorable. La DM3, individualisée récemment, est rare. Elle comporte, en plus de la myotonie, de la faiblesse musculaire et de la cataracte, une démence précoce.

Ensuite, il faut différencier la dystrophie myotonique de Steinert d'autres formes de myotonies (syndromes myotoniques tels que maladie de Thomsen, paramyotonie d'Eulenburg, etc.). Plus rarement, il faut la différencier des dystrophies musculaires (dystrophies musculaires de Duchenne et Becker, dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, myopathie des ceintures). Mais cela pose rarement de gros problèmes car dans ces affections, la localisation de l'atteinte musculaire est différente. Par ailleurs, ces dystrophies ne s'accompagnent pas de myotonie. Pour la forme congénitale de la maladie de Steinert, il s'agit essentiellement d'éliminer les autres causes d'hypotonie néonatale (amyotrophie spinale, myasthénie, myopathies congénitales, etc.).

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare?

Oui, c'est tout à fait possible en recherchant chez les apparentés à risque (parents, enfants, frères et sœurs du malade) l'anomalie génétique par une prise de sang, avant même l'apparition de tout symptôme. Cependant, à cause de ses implications psychologiques, ce diagnostic prédictif ou pré-symptomatique ne doit se faire qu'en respectant un certain nombre de principes. Le candidat au test doit donner un consentement éclairé, c'est-à-dire donner son accord après avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le déroulement du test, ses conséquences et les alternatives possibles. Les résultats doivent être confidentiels et n'être rendus qu'au seul intéressé. Ces tests ne peuvent être réalisés que dans le cadre de consultations pluridisciplinaires regroupant des généticiens, des neurologues, des psychiatres et des psychologues. Le candidat au test doit attendre un certain temps avant d'avoir le résultat du test et peut à chaque étape renoncer à obtenir ce résultat. Toutes ces précautions sont prises afin que le candidat ait le temps de réfléchir et de mesurer toutes les conséquences de cet examen puisque aucun traitement préventif n'est disponible à ce jour pour éviter l'apparition de la maladie. Cependant, il peut être utile de faire le diagnostic précoce de la maladie afin de proposer une surveillance cardiaque régulière et la prise de précautions en cas d'anesthésie. C'est pourquoi, contrairement à ce qui est préconisé dans d'autres affections, le test prédictif de la maladie de Steinert est indiqué chez l'enfant, surtout après l'âge de dix ans, alors qu'il est en principe formellement exclu s'il n'existe pas de traitement efficace.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants?

La maladie de Steinert est une affection autosomique dominante ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants, quelque soit leur sexe. Il existe une grande variabilité d'expression de l'affection d'un malade à l'autre et la sévérité des signes cliniques n'est pas toujours parfaitement corrélée à la taille de l'expansion du triplet CTG. Par ailleurs, la maladie a tendance à s'aggraver au fil des générations. Ce phénomène, appelé anticipation, varie en fonction du sexe du parent transmetteur et de la taille de l'expansion dont il est porteur. En général, à la première génération, les signes sont modérés (cataracte) ; à la seconde, l'atteinte devient multi-systémique (forme commune de l'adulte) ; à la troisième génération, 10% des mères atteintes peuvent avoir un enfant ayant une forme congénitale. Du fait de la complexité de ces éléments, il est nécessaire pour chaque personne atteinte d'aller consulter un médecin généticien. Lui seul, au cours d'une consultation de conseil génétique, pourra tenir compte de la situation particulière de chaque malade et établir aussi exactement que possible le risque encouru par les autres membres de la famille.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est techniquement réalisable. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (répétition excessive du nombre de triplets) sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du fœtus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse à 16 semaines. Ces examens peuvent

entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas. Si l'enfant s'avère porteur du gène muté, il sera très difficile de prévoir la gravité exacte de sa maladie. En revanche, s'il n'a pas hérité de l'anomalie génétique, il sera indemne ainsi que sa descendance.

On peut également proposer dans le cas de la maladie de Steinert la réalisation d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI). Le DPI consiste à réaliser le diagnostic sur l'œuf fécondé avant son implantation dans l'utérus maternel. C'est une technique complexe nécessitant dans un premier temps une fécondation *in vitro*. Ensuite, on prélève sur les embryons âgés de trois jours, deux cellules sur lesquelles on recherche l'anomalie génétique. Seuls les embryons indemnes sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. Cette technique, non dénuée d'échecs, a cependant l'avantage d'éviter l'interruption médicale de grossesse au cas où le fœtus s'avérerait atteint.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe pas actuellement de traitement qui guérisse définitivement la maladie.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de la maladie ?

De nombreuses mesures dites symptomatiques peuvent être mises en place pour traiter les différents symptômes de la maladie. Il est recommandé de se faire suivre une fois par an dans une consultation multidisciplinaire, regroupant les médecins spécialistes des différents organes pouvant être atteints dans cette maladie.

Pour lutter contre la myotonie, il faut éviter le froid et effectuer des exercices musculaires en ambiance chaude. Les médicaments disponibles (mexiletine, quinidine) sont rarement utilisés car ils ont des effets secondaires, notamment sur le rythme cardiaque.

Sur le plan musculaire, la kinésithérapie régulière permet l'entretien de la fonction musculaire.

Sur le plan cardiaque, comme le malade ne ressent souvent aucun symptôme, il est nécessaire de mettre en place une surveillance régulière par électrocardiogramme et Holter (électrocardiogramme de longue durée sur 24 heures ou plus). La pose d'un pacemaker ou stimulateur cardiaque (appareil capable d'envoyer au muscle du ventricule cardiaque des impulsions électriques rythmées pour déclencher les contractions) peut être proposée dans certains cas, dans un but préventif, afin d'empêcher un ralentissement cardiaque excessif responsable de malaises.

Sur le plan respiratoire, on recommande un bilan régulier avec exploration de la fonction respiratoire (exploration fonctionnelle respiratoire ou EFR) et mesure de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang (gaz du sang). Ce bilan permet de mettre en évidence une hypoventilation liée à des mouvements respiratoires insuffisants. Une ventilation nasale intermittente à l'aide d'une machine insufflant de l'air dans les narines est parfois nécessaire.

La somnolence durant la journée peut être diminuée par le modafinil.

La cataracte est opérable. Cette intervention couramment réalisée chez les personnes âgées est actuellement bien au point.

La constipation est traitée par des mesures diététiques. Enfin, en cas de calculs dans la vésicule biliaire, il est parfois nécessaire de pratiquer une ablation de la vésicule biliaire (cholécystectomie).

Un traitement médical de reflux gastro-oesophagien est parfois nécessaire en cas d'hypotonie oesophagienne. Ce traitement doit s'accompagner de mesure particulières mais simples, telles que ne pas se mettre en position allongée juste après les repas, fractionner les repas en évitant les repas copieux, relever la tête du lit afin de dormir dans une position semi-assise.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Oui, une prise en charge psychologique peut aider les patients. Par ailleurs, un traitement antidépresseur peut apporter une grande amélioration dans la qualité de vie des patients dépressifs.

Comment se faire suivre ?

Les consultations multidisciplinaires pour les maladies neuromusculaires sont adaptées pour le suivi de ces malades. Tous les spécialistes nécessaires sont réunis au sein de ces consultations et un compte rendu faisant la synthèse de la consultation est établi à la fin.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les risques anesthésiques sont à faire connaître. Les complications sont essentiellement respiratoires : d'insuffisance respiratoire aiguë, hypoxie (baisse du taux d'oxygène dans le sang) ou d'infections broncho-pulmonaires dans les jours qui suivent l'intervention. Les complications cardiaques sont plus rares mais possibles. La myotonie doit aussi être prise en compte car certains produits anesthésiques peuvent l'accentuer et être responsables d'une myotonie des muscles respiratoires et laryngés, rendant impossible l'intubation. Enfin, la survenue d'une hyperthermie maligne (fièvre très importante avec atteinte musculaire) a été décrite mais n'est pas prouvée. Il est donc important de prévenir l'anesthésiste afin qu'il dispose de procaïnamide (pour la myotonie) et de dantrolène (pour l'hyperthermie maligne) et qu'il prenne également les autres précautions qui s'imposent.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie, dans la forme commune de l'adulte, est compatible avec une vie familiale. Les malades peuvent avoir des enfants s'ils le souhaitent après avoir été informés du risque de transmission de la maladie à leurs enfants. La grossesse peut parfois s'accompagner d'une exagération de la faiblesse musculaire. Par ailleurs, la maladie peut entraîner une augmentation des complications obstétricales comme les avortements spontanés, l'hydramnios (augmentation du liquide amniotique), les accouchements prématurés ou la présentation du siège.

En cas de forme précoce infantile, l'existence d'une déficience intellectuelle peut perturber la scolarité. Un bilan neuropsychologique permet alors d'évaluer les capacités de l'enfant

afin de mettre en place une prise en charge médico-éducative appropriée et d'adapter l'orientation scolaire.

L'orientation professionnelle doit aussi prendre en compte la fatigabilité musculaire et les difficultés d'attention.

Enfin, dans un certain nombre de cas, la maladie retentit sur l'activité professionnelle. Le malade peut alors avoir recours à des organismes d'aide sociale (en France, les Maisons Départementales du Handicap), soit pour obtenir la reconnaissance de travailleur handicapé, soit pour pouvoir travailler en milieu protégé, soit pour obtenir une allocation d'adulte handicapé s'il ne peut pas travailler.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche vise actuellement à améliorer les connaissances sur les mécanismes de la maladie et à développer de nouveaux traitements. Ainsi, des essais de thérapie génique sont en cours chez l'animal. Des essais cliniques sont également en cours pour évaluer l'efficacité des traitements innovants tels que l'iPlex sur le rétablissement de la force musculaire.

Un suivi de l'actualité de la recherche, très active, est régulièrement publié sur le site de l'Association Française contre les Myopathies (www.afm-france.org)

Comment rentrer en contact avec d'autres personnes atteintes de la maladie ?

En contactant les associations consacrées à l'ensemble des maladies neuromusculaires, dont fait partie la myotonie de Steinert, dont les coordonnées se trouvent dans le site **Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local)

Les prestations sociales en France

En France, cette affection est prise en charge à 100% par la sécurité sociale pour le remboursement des frais médicaux. Pour obtenir des allocations en rapport avec le handicap, il faut s'adresser à la Maison Départementale du Handicap du département correspondant.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Eymard Bruno

Centre de référence des maladies neuromusculaires
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Professeur Claude Desnuelle

Centre de référence pour les maladies neuromusculaires et la sclérose latérale amyotrophique
CHU Hôpital l'Archet, Nice

Professeur Brigitte Estournet-Mathiaud
Centre de référence pour les maladies neuromusculaires
Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Association Française contre les Myopathies

AFM
Association Française contre les Myopathies

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

La fibromyalgie

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la fibromyalgie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la fibromyalgie ?

La fibromyalgie est une affection chronique caractérisée par une douleur diffuse ou des sensations de brûlure de la tête aux pieds accompagnées d'une fatigue profonde.

Etymologiquement, le terme fibromyalgie est constitué de «fibro» pour fibrose, «myo» pour muscles et «algie» pour douleur. Ce terme indiquerait donc une fibrose douloureuse des muscles, la fibrose n'étant cependant pas une lésion que l'on retrouve dans cette maladie.

Reconnue en 1992 par l' Organisation Mondiale de la Santé (OMS), c'est une maladie fréquente en pratique médicale. Elle a été aussi appelée : syndrome polyalgique idiopathique diffus (SPID), rhumatisme musculaire chronique (1901), rhumatisme psychogène (1960), fibrosite (1983), et rhumatisme des tissus mous...

La fibromyalgie se distingue du syndrome de fatigue chronique avec lequel elle partage plusieurs signes.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Touchant 2 à 5 % de la population, la fibromyalgie n'est donc pas une maladie rare. Sa fréquence varie selon la population considérée.

Qui peut en être atteint ?

Essentiellement les femmes entre 30 et 50 ans, dans la proportion de 4 femmes pour un homme. La fibromyalgie a également été diagnostiquée chez l'enfant.

Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Dans le monde, il existe de grandes disparités dans la répartition de la fibromyalgie. Les pays occidentaux sont les plus touchés. La maladie demeure anecdotique dans le tiers-monde. Il s'agit par ailleurs d'une maladie urbaine que l'on rencontre moins souvent en

milieu rural. On ne peut exclure la possibilité que le diagnostic soit moins souvent posé dans certaines régions où le nombre de personnes atteintes paraît faible.

A quoi est-elle due ?

La cause de la fibromyalgie est inconnue. On sait qu'il existe une anomalie de la réponse à la douleur qui est augmentée. Il y a une sensibilisation du système nerveux central, attestée par les examens d'imagerie fonctionnelle. En revanche on ne sait pas si cette sensibilisation est la cause ou la conséquence de la maladie. De nombreux facteurs ont été successivement incriminés. La constatation que de nombreux cas de fibromyalgie survenaient après un choc émotionnel violent, un traumatisme important (accidents de la route avec coups du lapin par exemple), ou une maladie virale, a fait soulever tour à tour la question de l'impact de ces évènements dans l'apparition de la maladie. Par ailleurs, l'association de la douleur à des troubles du sommeil et à la dépression a fait envisager l'éventualité d'un déficit en neurohormones, notamment en sérotonine. Les neurohormones sont des substances présentes en quantité infime au niveau du système nerveux impliquées dans des fonctions telles que le sommeil, l'humeur et la douleur mais également dans diverses fonctions sensorielles, motrices et cognitives. Ces dérèglements sont probablement à l'origine de l'importance des douleurs ressenties alors qu'on ne trouve aucune lésion des organes ou des tissus ni aucun trouble biochimique pouvant les provoquer. Enfin, l'existence de cas «mère-fille», pourrait suggérer l'intervention d'autres facteurs non encore identifiés.

Est-elle contagieuse ?

Elle n'est absolument pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Avant l'installation de la fibromyalgie, il existerait une longue (ou très longue) période de « signes précurseurs ». Très peu spécifiques, ces signes ne sont souvent retrouvés qu' a posteriori , une fois le diagnostic de fibromyalgie posé. Il s'agit essentiellement de :

- fatigue anormale à l'effort
- inconfort musculaire, courbatures, fourmillements, fatigue
- station debout pénible
- intolérance au froid, à la chaleur
- troubles digestifs divers (douleurs à l'estomac, côlon irritable)
- vessie irritable
- troubles du sommeil

Une fois déclarée, la fibromyalgie se caractérise par des douleurs diffuses, une fatigue intense, des troubles du sommeil, auxquels s'associent différentes manifestations d'allure psychosomatique.

La douleur

Il s'agit du symptôme principal. Toujours présente, elle touche de façon préférentielle les régions proches de la colonne vertébrale : la nuque, les épaules, la région inter-scapulaire (entre les 2 épaules), les omoplates, le bas du dos, les hanches. Elle peut aussi atteindre les genoux, la plante des pieds, les fessiers et les mains avec une impression de gonflement,

la face avec une sensation de crispation ou d'avoir mal à toutes les dents. Les malades se plaignent d'avoir « mal partout ». Cette douleur varie selon le moment de la journée, le niveau de stress et l'activité physique. Elle s'associe à des raideurs diffuses et se caractérise par des points douloureux spécifiques sensibles au toucher. Sourde ou parfois aiguë (voire les deux), à type de brûlures, de piqûres, de fourmillements ou d'engourdissement musculaire, elle est différemment décriteselon les personnes. Elle peut également évoluer d'un type de douleur à l'autre et d'une localisation à l'autre ou se généraliser progressivement chez la même personne. Elle peut être pénible au point d'entraver l'accomplissement des gestes quotidiens.

Les points sensibles quant à eux, parfois très douloureux à la pression, intéressent des zones bien définies qui permettent d'évoquer le diagnostic.

La fatigue (asthénie)

Avec la douleur, c'est le symptôme le plus constant. Souvent très intense le matin, elle peut survenir au moindre effort et devenir invalidante. Il s'agit plus d'une « sensation de perte totale des forces », d'une fatigabilité dont le retentissement social et professionnel peut être considérable. La station debout immobile est particulièrement pénible, signe particulièrement caractéristique.

L'impact psychologique, sur une personne qui a toujours été active et «bonne vivante», peut être très important.

Les troubles du sommeil

La principale caractéristique du sommeil dans la fibromyalgie est qu'il n'est que peu ou pas réparateur. Le malade se réveille aussi fatigué, sinon plus, qu'au moment où il s'est couché.

Le plus souvent le sommeil est «agité» et ne répond que peu aux différents traitements institués. Comme la douleur, les troubles du sommeil ne s'améliorent pas avec le temps sans traitement.

Des troubles psychologiques

Il s'agit essentiellement de l'anxiété et d'un état dépressif. Pessimisme et catastrophisme y sont souvent associés. Là aussi se pose la question de la chronologie des troubles : le syndrome dépressif est-il antérieur à la fibromyalgie ou bien réactionnel, secondaire à l'errance diagnostique et à l'inefficacité des différents traitements ? Les malades rattachent souvent leur trouble à l'inquiétude qui accompagne leur état de santé incompréhensible.

Il faut noter qu'un grand nombre de personnes étaient très actives et dynamiques avant la maladie, sans présenter le moindre signe de dépression. La fibromyalgie et la dépression peuvent être considérées comme deux maladies différentes, quoique voisines et souvent associées.

Autre troubles

Un ensemble de troubles et de signes apparemment très disparates sont rapportés par les malades. S'ils contribuent à faire évoquer le diagnostic, ils peuvent également amener le malade vers différentes consultations.

- migraine et céphalées de tension
- difficultés de concentration et troubles de la mémoire
- hypersensibilité au bruit, à la lumière, et aux odeurs

- troubles du transit intestinal, tels qu'une diarrhée ou une constipation, voire l'alternance des deux (ce qui peut faire évoquer à tort un syndrome du côlon irritable).

- troubles urinaires (mictions fréquentes) ou douleurs de règles (dysménorrhées) sont également observés.

- troubles de la thermorégulation : intolérance anormale au froid et à la chaleur.

- un syndrome des jambes sans repos avec des impatiences nocturnes est aussi parfois associé.

A des degrés divers, certains signes du Syndrome Sec de Gougerot-Sjögren (yeux secs, bouche sèche, peau sèche...) peuvent apparaître en même temps que la fibromyalgie.

On conçoit aisément, vu les combinaisons multiples que peuvent revêtir ces symptômes, que les malades consultent aussi bien en gastro-entérologie, en psychiatrie, en rhumatologie qu'en médecine interne.

Comment expliquer les symptômes ?

L'origine de la douleur est inconnue. Les différents mécanismes évoqués n'ont pas permis d'établir précisément les causes de ce modèle douloureux assez singulier. Il peut s'agir d'une perception anormale de la douleur qui fait qu'une stimulation normalement indolore soit perçue comme douloureuse (allodynie) ou d'une perception anormale de l'intensité de la douleur qui fait qu'une douleur de faible intensité soit perçue comme très douloureuse (hyperalgésie).

- *La douleur est-elle primitivement musculaire ?*

Aucune anomalie musculaire objective n'a permis, à ce jour, de retenir cette hypothèse.

- *La douleur est- elle d'origine psychogène ?*

On évoque, pour cette théorie, le fait qu'il y ait parfois, dans les familles de fibromyalgiques, quelques cas de dépression connus. La régression occasionnelle des symptômes sous antidépresseurs et l'association fréquente de la fibromyalgie à d'autres maladies réputées de mécanisme psychosomatique (colopathie fonctionnelle par exemple) seraient également en faveur de cette hypothèse.

Ces éléments sont cependant inconstants et ne permettent pas de conforter la thèse de l'origine psychosomatique. De plus, l'action favorable des antidépresseurs peut être due à une des propriétés pharmacologiques de ces médicaments, lesquels ont aussi une action sur la douleur chez des malades non dépressifs.

- *Y'a-t-il une implication des neuromédiateurs ?*

La sérotonine (ou 5 hydroxytryptophane) est une substance produite par des neurones (neuromédiateur) ayant une action «anti-douleur». Elle intervient également dans la régulation du sommeil et de l'humeur. Son rôle a été mis en évidence dans certains désordres psychiatriques (anxiété et dépression notamment) et dans la migraine. Plusieurs travaux ont montré une diminution de son taux dans le sang des fibromyalgiques, sans qu'elle soit obligatoirement associée à une dépression. On a montré aussi une augmentation de la substance P, neuromédiateur de la douleur.

- *Ou une implication du système endocrinien ?*

Dans la fibromyalgie, malgré le maintien d'une réponse hormonale normale au stress, on note parfois une perturbation de la sécrétion d'hormones (corticoïdes) par les glandes

surrénales (glandes situées au-dessus des reins) et une diminution du taux d'hormone de croissance. Ceci peut être à l'origine de la fatigue et de la faible tolérance à l'effort. Ces anomalies peuvent également être cause ou conséquence du trouble.

Quelle est son évolution ?

La fibromyalgie est une affection évoluant sur de nombreuses années. Il existe une grande variabilité de manifestations et leur évolution dans le temps est différente d'une personne à l'autre.

- La qualité de vie : le fait que les manifestations soient très peu spécifiques fait qu'il y a presque toujours une errance diagnostique (jusqu'à 18 ans dans certaines études) qui peut être très décourageante. De plus, la douleur et la fatigue ne répondent pas toujours bien aux différents traitements. Un état d'abattement, voire un état dépressif, s'ils peuvent être absents au début, peuvent aussi progressivement s'installer ou s'accentuer. Tout ceci contribue à la détérioration globale de la qualité de vie des personnes atteintes de fibromyalgie. Cela étant, le réconfort trouvé auprès de l'entourage et d'autres personnes confrontées à la maladie est d'une grande aide pour ne pas se décourager et essayer les différentes options thérapeutiques proposées par le médecin. Lutter contre l'isolement reste un atout fondamental dans cette maladie.

La fibromyalgie ne met pas en jeu le pronostic vital car elle ne compromet pas les organes vitaux.

- L'autonomie : Les douleurs, parfois rebelles aux traitements habituels et la grande fatigabilité entravent peu à peu l'activité physique qui est, de ce fait, progressivement réduite.

Dans les cas les plus sévères, la réduction de l'activité retentit à son tour sur les capacités du patient qui devient parfois incapable d'assurer les besoins les plus élémentaires. Le déconditionnement à l'effort (moins le sujet en fait, moins il peut en faire) est prouvé par les épreuves de consommation d'oxygène. Cependant la fibromyalgie ne conduit ni à la paralysie, ni au fauteuil roulant, ni à la perte des capacités intellectuelles, et tous les cas ne sont pas aussi sévères.

- La gravité : Dans un certain nombre de cas la fibromyalgie devient invalidante sans qu'il y ait des lésions visibles. La fatigabilité pour des efforts de moins en moins importants et l'anxiété qui accompagne cet état en font toute la gravité. Cependant, il faut savoir que tous les malades n'atteignent pas cet état.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de fibromyalgie ?

Cette maladie a été longtemps méconnue. Elle est encore réfutée par de nombreux médecins qui ne voient en l'association des différents symptômes qu'une expression du large éventail des affections psychosomatiques.

Depuis 1992 elle est reconnue par l'OMS comme une maladie rhumatismale (rhumatisme non spécifié).

La principale difficulté réside dans l'absence de toute anomalie biologique, radiologique ou histologique détectable. On parle encore assez souvent de «maladie invisible» ou de douleur sans substratum organique.

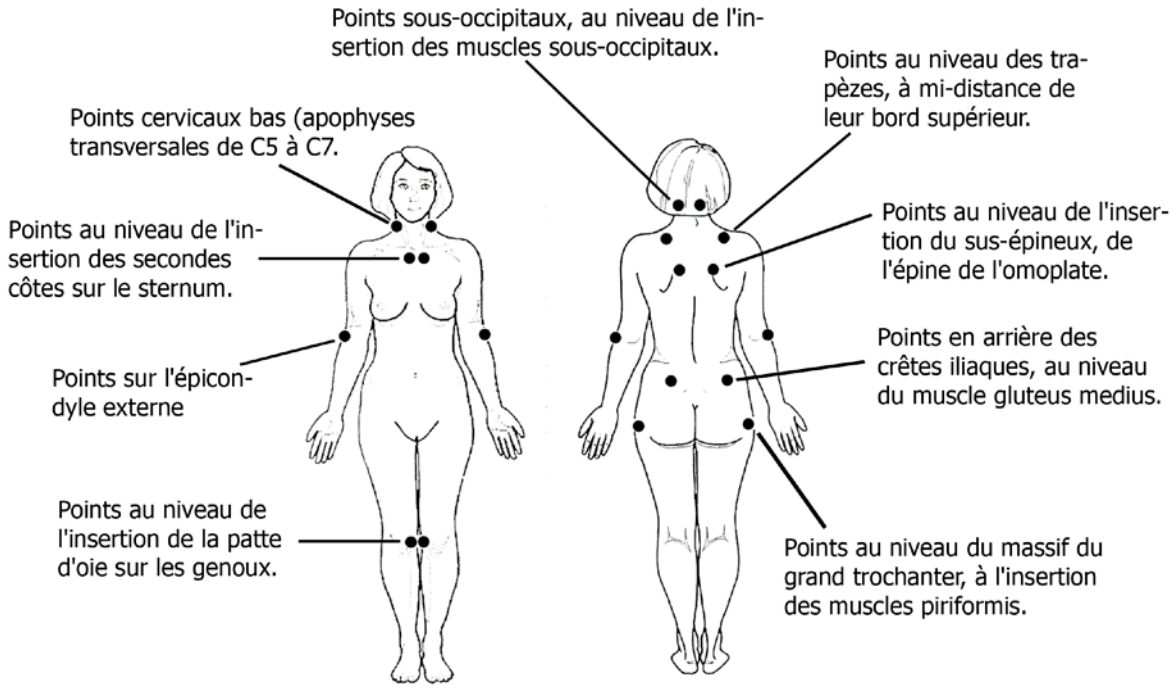
Les critères diagnostiques sont cliniques et se limitent, à l'heure actuelle, à ceux établis en 1990 par le Collège Américain de Rhumatologie (CAR). Ces derniers associent au tableau de douleur chronique diffuse (telle que définie plus loin), une sensibilité à la palpation d'au moins 11 des 18 points préalablement définis.

La douleur chronique est définie par une durée d'évolution d'au moins 3 mois.

La douleur est diffuse si elle intéresse les côtés droit et gauche du corps et siège au dessus et en dessous de la taille. Une douleur squelettique qui va de la tête aux pieds doit également être présente.

Ce diagnostic purement clinique ne sera posé par le médecin qu'après élimination de toute autre cause organique des symptômes (myopathie, rhumatismes chroniques d'autre nature, myosite...). Par ailleurs, il devra distinguer la fibromyalgie du syndrome de fatigue chronique qui est une maladie très proche.

Certaines formes de fibromyalgie sont associées à d'autres maladies, en particulier des rhumatismes inflammatoires. C'est le cas par exemple de la polyarthrite rhumatoïde où, malgré la réponse au traitement, le malade continue à avoir mal à cause d'une fibromyalgie secondaire.



Points douloureux spécifiques dans la fibromyalgie (« J'ai mal partout » Dr Ph.G.Besson, Jouvence Editions)

Les points sensibles à la pression sont les suivants : sous-occipitaux, cervicaux bas, trapéziens, au niveau de l'omoplate, des deuxièmes côtes (à l'insertion de la côte sur le sternum), des épicondyles (coudes), des fessiers, des grands trochanters (fémurs) et des genoux. Parfois, les gens qui souffrent de fibromyalgie ne remarquent l'extrême sensibilité de ces points qu'au moment où un médecin pratique une pression à ces endroits (voir figure).

Ces critères de diagnostic de la fibromyalgie sont très critiqués, car trop limités et trop réducteurs. De nombreux symptômes, fréquents dans cette maladie, ne sont pas pris en

compte. C'est le cas des maux de tête (céphalées), de la fatigue au moindre effort, des sensations de fourmis dans le corps et de l'intolérance extrême au froid au niveau des extrémités. Les douleurs gynécologiques sont également ignorées, ainsi que l'intolérance aux pressions sur toutes les masses musculaires, l'intolérance aux sièges durs, l'hypersensibilité des pieds, la station debout très pénible. De plus, l'évaluation des différents symptômes utilise des échelles de mesure souvent inappropriées pour la fibromyalgie car élaborées pour d'autres maladies.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les examens biologiques, radiologiques, et éventuellement hormonaux, concourent à éliminer certains diagnostics (c'est ce qu'on appelle le diagnostic différentiel).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Oui, on peut être amené à éliminer différentes maladies telles que l'insuffisance surrénalienne, dans laquelle les glandes corticosurrénales (qui sécrètent normalement les glucocorticoïdes) n'assurent plus leur fonction. Certains états anxieux, dépressifs, les troubles dits « thymiques » où les changements d'humeur sont fréquents peuvent aussi ressembler à la fibromyalgie. Par ailleurs toutes les douleurs musculaires, articulaires et des tendons (polyarthrite chronique, lupus érythémateux disséminé, polymyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren...), peuvent être confondues avec la fibromyalgie. Les douleurs gynécologiques, les douleurs des règles, la migraine sont fréquentes chez la femme et ne font pas toujours penser à une autre cause possible. Le côlon irritable, les douleurs pelviennes par inflammation de la vessie (cystites), les troubles de la personnalité, le caractère hypochondriaque ou simulateur, la prise cachée de certaines drogues, et le syndrome de fatigue chronique sont souvent évoqués bien avant de conclure au diagnostic de fibromyalgie.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Il n'existe aucun facteur de risque évident mis à part la notion d'enfance douloureuse (violence, abandon, agression sexuelle) parfois retrouvée chez les malades et la notion de stress physique (accident, chute, chirurgie...) ou psychique (choc, deuil, événement grave familial ou professionnel ...) dans les antécédents immédiats. Dans certains cas, aucun de ces facteurs n'est retrouvé.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Aucun risque de transmission n'a été mis en évidence même si des cas mère-fille existent.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Il ne semble pas exister de risque particulier pour les autres membres de la famille, même si l'occurrence de plus d'un cas dans une même famille a été très rarement rapportée.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour la fibromyalgie ?

L'origine de la douleur dans la fibromyalgie n'est pas connue. De ce fait, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement qui permette de guérir définitivement la maladie. Le traitement vise essentiellement à soulager les symptômes qui varient beaucoup d'une personne à l'autre. Il fait appel à la réhabilitation physique et à divers traitements médicamenteux. La prise en charge et le soutien psychologiques sont également très importants.

La réhabilitation ou réactivation physique, sur laquelle il faut particulièrement insister consiste en un réentraînement progressif à l'effort par des exercices physiques fractionnés et «doux» (intensité moyenne) où la notion de «plaisir» doit rester présente et la régularité de mise. Un programme d'exercices aérobiques sous surveillance serait bénéfique pour l'amélioration de la capacité physique et celle des symptômes (diminution des douleurs et de la sensibilité aux points de pression). Les étirements (stretching postural), l'aquagym et la natation en piscine (à 28° minimum) permettent souvent un réel soulagement.

Plus simplement et de manière accessible à chaque personne fibromyalgique, la marche quotidienne est conseillée. De durée progressive, autant que le permet l'état du malade sans aller jusqu'à la fatigue douloureuse, elle peut être bénéfique.

Les médicaments :

Parmi les médicaments anti-douleur (antalgiques) utilisés dans la fibromyalgie, le chlorydrate de tramadol est le seul à avoir montré une action contre la douleur. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont peu efficaces, et les corticoïdes sont contre-indiqués. Les dérivés de la morphine sont très discutés car ils présentent des effets adverses. Dans tous les cas, il faut savoir que la réponse de la douleur aux différents médicaments est variable d'un malade à l'autre. Le médecin peut être amené à modifier le traitement en fonction de cette réponse. Les anticonvulsivants (gabapentine par exemple) sont très souvent prescrits pour diminuer la douleur des patients fibromyalgiques.

L'utilisation d'anesthésiques (lidocaïne, kétamine) a été proposée, mais elle reste très limitée en raison des effets secondaires qui font qu'ils ne peuvent être administrés que dans des milieux de réanimation. On ne peut pas les considérer comme un traitement de la maladie.

Les antidépresseurs à dose modérée ont une double action : sur la douleur et sur le syndrome dépressif. En effet, ils peuvent avoir une action sur la douleur même en l'absence de syndrome dépressif. Le plus utilisé reste l'amitriptyline qui donnerait les meilleurs résultats. La tolérance a ce médicament est souvent réduite chez les fibromyalgiques qui présentent une hyperéactivité au stress, une anxiété ou une dépression.

Les hypnotiques (somnifères), essentiellement les benzodiazépines (clonazépam, bromazépam, et alprazolam), qui présentent une action contre l'anxiété et relaxante sur les muscles ont été indiqués. Cependant, elles perturbent l'architecture du sommeil lent profond qui est déjà anormal dans la fibromyalgie. Dès lors, leur utilisation ne semble pas souhaitable. Cependant le clonazépan, lorsqu'il est bien toléré et administré à très faible dose, peut favoriser le sommeil chez certain nombre de patients fibromyalgiques.

Quelques autres substances ont été testées sans efficacité prouvée. Il s'agit de l'acide malique, l'hormone de croissance, le 5 hydroxytryptophane, la calcitonine, la S-adénosyl méthionine.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

L'amélioration de la douleur peut s'observer bien que les malades se plaignent souvent de l'insuffisance de la réponse par rapport aux résultats espérés. De même, peu de résultats sont constatés pour la fatigue.

Quels sont les risques du traitement ?

Les risques varient beaucoup selon le médicament utilisé. Le médecin saura ajuster les doses pour permettre la meilleure efficacité avec le plus faible risque d'effets adverses. Il ne faut jamais interrompre ou modifier un traitement sans avis médical.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Que ce soit en centre anti-douleur ou à domicile, la vie du malade doit s'organiser autour des horaires et des modalités de prises médicamenteuses souvent nombreuses.

Le traitement, assez souvent partiellement efficace, peut contribuer à améliorer ou à sauvegarder l'autonomie de la personne atteinte de fibromyalgie. Dans certains cas malheureusement, il demeure sans résultat.

Les hypnotiques, la morphine et même les antidépresseurs, peuvent diminuer la vigilance. Ceci peut retentir sur l'activité professionnelle du malade voire représenter un danger pour lui et son entourage (utilisation de machines ou conduite d'engins).

En plus de l'impact de la fatigue et de la douleur sur la vie sexuelle, les médicaments prescrits dans la fibromyalgie agissent au niveau du cerveau en modifiant certaines substances appelées neurohormones ou endorphines. Ceci contribue à l'impuissance, la frigidité ou la baisse du désir sexuel qui peuvent survenir.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, le soutien psychologique avec recours à un psychothérapeute est recommandé. L'usage des antidépresseurs et le recours à des techniques de relaxation peuvent être indiqués.

Parmi les troubles psychologiques, le catastrophisme (tout va mal, tout va aller encore plus mal, je suis seul et sans secours,...) peut être très important. L'information et le soutien de la part de la famille, de l'entourage et des autres malades, par l'intermédiaire des associations, sont fondamentaux.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Faute d'une thérapeutique efficace proposée, la fibromyalgie demeure le terrain propice aux thérapeutiques dites alternatives généralement très coûteuses. C'est ainsi que sont proposés, techniques de biofeedback, massothérapie, acupuncture, phytothérapie et autres thérapies. Même si une certaine amélioration des troubles peut être observée, il faut savoir qu'aucune étude n'a établi leur efficacité.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Le bénéfice d'une hygiène de vie (sommeil suffisant, surtout maintien d'une activité physique régulière et adaptée, alimentation équilibrée) est très important dans la fibromyalgie.

Comment se faire suivre ?

La fibromyalgie relève de consultations de rhumatologie mais le recours aux centres anti-douleur est assez souvent nécessaire. En fonction des traitements institués, la surveillance sera différente et le médecin reste seul juge du type et de la fréquence des contrôles.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler, en toute situation d'urgence éventuelle, la nature exacte des médicaments pris ainsi que leur dose. Ceci permet d'éviter que soient administrés des médicaments dont l'association est incompatible et d'éviter des surdosages accidentels.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Aucune prévention n'est possible.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La fibromyalgie est «invisible et invincible» car elle ne possède ni substratum organique décelé à ce jour ni traitement curatif. C'est une maladie chronique et, du fait de sa longue évolution, elle a un impact psychologique, social et familial qui lui est propre. Malgré les difficultés importantes que la maladie impose à la vie quotidienne, toutes les personnes atteintes ne deviennent pas dépendantes ni invalides.

Le malade réorganise ses activités dans les nouvelles limites qui lui sont dictées par la maladie. Il ne peut plus « programmer » ou « organiser » son temps qu'en fonction des possibilités et de « l'énergie du moment ». La réorganisation voire la réorientation de son activité professionnelle, le maintien d'une activité physique, même réduite, sont indispensables.

L'isolement et les troubles psychologiques sont à l'origine de problèmes familiaux en raison de l'incompréhension dans laquelle se trouvent ces malades. Le statut de divorcé est significativement plus fréquent que dans la population générale.

La fatigue retentit sur la vie professionnelle et sociale. La cessation de l'activité est assez fréquente.

Les sorties et les loisirs sont progressivement abandonnés. Le cercle social des fibromyalgiques se réduit ainsi jusqu'à l'isolement. Parfois, un cercle vicieux s'instaure dans lequel l'isolement, provoquant un état dépressif, entraîne plus d'isolement. C'est pourquoi le soutien de l'entourage, la rencontre d'autres malades et aussi un soutien psychologique sont très importants pour rompre cette progression.

Par ailleurs, la reconnaissance de l'invalidité chez les fibromyalgiques est souvent rejetée car les dossiers sont traités au cas par cas,la fibromyalgie ne faisant pas partie des maladies reconnues comme invalidantes. Du fait que dans la fibromyalgie il n'y a pas de lésions visibles, le parcours « médico-social » des fibromyalgiques est souvent très éprouvant.

La scolarité : Lorsqu'une scolarité normale devient impossible de part la fatigabilité importante, des mesures spéciales peuvent être mises en place : cours par correspondance voire

enseignement à domicile.

Le sport : L'activité sportive peut et doit être maintenue. Le type d'activité sportive est important. Les sports violents, les efforts importants sont à proscrire. Seuls seront maintenus des exercices réguliers, d'intensité modérée qui auront pour effet d'éviter l'atrophie musculaire qui découle de l'inactivité et aggrave la fatigue. Il semble que ce soit actuellement l'approche la plus prometteuse, associée à une kinésithérapie douce et à des étirements.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La fibromyalgie reste un mystère quant à sa pathogénie. Plusieurs voies de recherche sont explorées : quel rôle joue le stress ? les virus ? la génétique ? les neurohormones ?

L'efficacité de nombreux médicaments dans la fibromyalgie est évaluée. La prégabaline, initialement utilisée dans le traitement des neuropathies et de l'épilepsie, semble prometteuse sur les symptômes de la fibromyalgie. Les setrons, médicaments anti-émétiques (anti-vomissements) qui inhibent les récepteurs de la sérotonine, ont été également utilisés avec des résultats prometteurs par des médecins allemands.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Diverses associations sont consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur **Orphanet** (www.orpha.net).

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur François Blotman

Service de Rhumatologie
Hôpital Lapeyronie , Montpellier

Docteur Marie-Claire Jasson

Chef de Service Honoraire
d'Anesthésie - réanimation
Centre Hospitalier, St Germain en Laye

Union Française des Adhérents Fibromyalgiques

Fédération Nationale des Associations de Fibromyalgiques

La maladie de Behçet

Maladie d'Adamantiadès-Behçet

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Behçet. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Behçet?

La maladie de Behçet est une maladie caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins. Elle se manifeste essentiellement par une atteinte des muqueuses, telle des aphtes buccaux ou génitaux, à laquelle s'associe de façon variable une atteinte des yeux, de la peau, des articulations, du système nerveux et plus rarement d'autres organes. Une fatigue très prononcée est également présente.

Cette affection, dont la cause est inconnue, est parfois dénommée maladie (ou syndrome) d'Adamantiadès-Behçet, d'après le nom des médecins qui l'ont reconnue et décrite.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

En Europe, la prévalence de la maladie de Behçet (nombre de personnes atteintes de la maladie dans la population à un moment donné) est de 1 sur 40 000 à 1 sur 100 000 selon les pays.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie de Behçet apparaît généralement entre l'âge de 15 et 45 ans, avec un pic de fréquence autour de l'âge de 30 ans. Il existe également une forme de l'enfant. La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes, mais les hommes ont souvent une forme plus sévère. Elle est observée dans le monde entier, mais est beaucoup plus fréquente dans les régions correspondant à l'historique « Route de la Soie », notamment au Moyen-Orient, au Japon, et en Turquie où elle n'est pas rare, touchant de 1 sur 230 à 1 sur 1000 personnes. La maladie est globalement plus rare en Europe, sauf dans les pays du bassin méditerranéen. En Europe occidentale (où le pays le plus touché est l'Italie avec une prévalence de 1 sur 40 000 personnes), la fréquence de la maladie augmente à mesure que l'on progresse vers le sud du continent.

A quoi est-elle due ?

La cause exacte de la maladie de Behçet n'est pas connue. Elle appartient au groupe des vascularites, qui se caractérise par une inflammation des vaisseaux sanguins. Une inflammation est une réaction du système de défense de l'organisme qui se produit normalement en réponse à une agression (infection, blessure). Dans le cas de la maladie de Behçet, on ne sait pas pourquoi l'organisme réagit de la sorte. L'inflammation endommage les vaisseaux, qui ne sont alors plus en mesure d'irriguer correctement les organes, c'est-à-dire de leur apporter le sang et l'oxygène en quantité suffisante.

Les chercheurs pensent qu'une infection pourrait contribuer à l'apparition de la maladie, entraînant une réaction anormale des défenses immunitaires chez des personnes ayant une sensibilité particulière. Pour l'instant, aucun virus ou bactérie n'a toutefois pu être mis en cause.

La maladie de Behçet est donc considérée comme une vascularite « systémique », c'est-à-dire qui peut toucher tous les organes, et « primitive » car on n'en connaît pas la cause.

Est-elle contagieuse ?

Non, la maladie de Behçet n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la maladie de Behçet sont très variées (*figure 1*). Elles peuvent ne concerner que quelques organes ou être diffuses. Les manifestations de la maladie énumérées ci-dessous ne sont pas toutes présentes chez un même malade. Assez souvent, la maladie se limite à quelques manifestations, les aphtes et l'atteinte visuelle étant les plus fréquentes. Les signes généraux comme la fièvre et l'amaigrissement peuvent exister chez certains malades et pas d'autres. En revanche, une fatigue importante est très souvent présente.

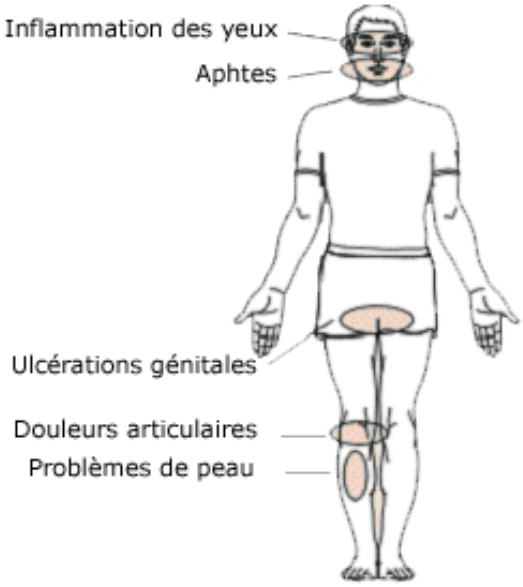


Figure 1
Principales manifestations de la maladie de Behçet
(http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=1018)

Aphtes

Les aphtes sont la principale manifestation de la maladie de Behçet et concernent la quasi totalité des malades (98 %). Ce sont de petites plaies (ulcérations), uniques ou multiples, qui siègent au niveau de la bouche mais peuvent atteindre également, chez une même

personne, les organes génitaux : on parle alors « d'aphtose bipolaire ». Ils persistent en moyenne une dizaine de jours mais de nouvelles poussées surviennent régulièrement. Les aphtes peuvent toucher la langue, les lèvres, le palais ou l'intérieur des joues. Ils peuvent apparaître bien avant les autres symptômes de la maladie. Ils sont douloureux et peuvent rendre l'alimentation et l'élocution difficiles. Chez l'homme, les aphtes peuvent toucher la verge et surtout les bourses (scrotum). Chez la femme, ils atteignent les petites et les grandes lèvres, le vagin, le col de l'utérus. Les aphtes vaginaux sont le plus souvent indolores mais ceux situés sur les organes génitaux externes peuvent être douloureux. Les aphtes génitaux laissent généralement des cicatrices blanches.

Les aphtes peuvent s'étendre à tout le tube digestif et surtout à l'intestin (voire plus rarement à l'anus). Ils entraînent alors des douleurs au ventre (coliques), surtout chez les enfants. Une diarrhée et de la fièvre peuvent y être associées. Dans ce cas, des complications graves telle qu'une hémorragie (perte sanguine) ou une perforation de l'intestin sont possibles (forme appelée entéro-Behçet). Il s'agit de situations nécessitant une hospitalisation en urgence.

Les épisodes de fatigue intense ou de stress psychologique favorisent généralement les poussées d'aphtes.

Atteinte des yeux

L'œil est l'organe le plus souvent atteint par l'inflammation des vaisseaux. L'atteinte des vaisseaux de la rétine (surface du fond de l'œil qui reçoit les images et transmet les informations visuelles au cerveau) est appelée vascularite rétinienne. Celle des zones (chambres) antérieure et/ou postérieure de l'œil est nommée uvéite. Ces atteintes se manifestent par une vision floue et une baisse de la vue, une sensibilité excessive à la lumière (photophobie), une douleur, un larmoiement et/ou une coloration rouge du « blanc » de l'œil. Elles sont graves et peuvent entraîner une cécité.

Atteinte de la peau

Au niveau de la peau, la maladie de Behçet peut se manifester par un « érythème noueux », qui correspond à l'apparition, sur la face antérieure des jambes, de petites boules (nodules) douloureuses, de couleur rouge sombre. La maladie peut aussi se manifester par une inflammation de la peau sous forme de petites ampoules de quelques millimètres contenant du pus jaune (petites pustules) et situées sur la poitrine, les membres et les fesses. On parle de pseudo-folliculite. Il peut aussi s'agir de lésions ressemblant à une banale acné du visage ou du torse. En général, la peau est si fragile que la moindre piqûre entraîne une réaction importante avec apparition de petites vésicules ou de petites pustules (phénomène de pathergie).

Atteinte des articulations

Des douleurs articulaires, voire une inflammation des articulations (arthrite), peuvent survenir et toucher les genoux, les poignets, les chevilles et, plus rarement, la colonne vertébrale ou le bassin. Les articulations sont raides et parfois enflées. Des douleurs musculaires peuvent également être présentes. Les atteintes articulaires et musculaires peuvent être très invalidantes, limitant les mouvements et étant source de fatigue et de douleurs parfois très pénibles.

Atteinte du système nerveux

Les maux de tête sont très fréquents et touchent beaucoup de malades atteints de la maladie de Behçet. Ces maux de têtes sont souvent persistants et particulièrement difficiles à atténuer.

Quant au « neuro-Behçet » à proprement parler (atteinte du système nerveux par la maladie de Behçet), il se voit dans 5 à 30 % des cas selon les pays, et peut survenir un à 10 ans après les premiers symptômes. Il peut provoquer une épilepsie (se traduisant par des crises de convulsions ou des troubles de la conscience), des paralysies d'une partie du corps, une faiblesse musculaire ou des troubles de la posture (statique) et de la marche. Ces différents symptômes sont dus à des lésions des vaisseaux au niveau du cerveau. Une méningite (inflammation de l'enveloppe du cerveau) est également assez fréquente. Le plus souvent, elle n'est pas grave, se manifestant par une fièvre, une raideur dans le cou et des maux de tête persistants. Une atteinte de tout le cerveau (encéphalite) ou de la moelle épinière (myélite) peut survenir. Elle est grave car elle peut entraîner des séquelles définitives, comme une paralysie des jambes ou des bras.

Dans certains cas, l'atteinte du système nerveux peut se traduire par une difficulté à coordonner les mouvements, des changements d'humeur ou un état de confusion mentale, c'est-à-dire des troubles de l'attention, une difficulté à se repérer dans l'espace et dans le temps…

Dans de très rares cas, le neuro-Behçet évolue progressivement vers une démence, c'est-à-dire une détérioration intellectuelle s'accompagnant de troubles du langage, de l'attention, de la concentration, de la perception, de la mémoire. Ces troubles s'installent peu à peu et peuvent conduire à une perte totale de l'autonomie.

Atteinte des vaisseaux

Au cours de la maladie de Behçet, les gros vaisseaux peuvent également être le siège d'une inflammation (on parle alors d'angio-Behçet). Au niveau des veines de gros calibre, cette atteinte se traduit par la formation de caillots qui obstruent progressivement la veine (thromboses veineuses). Les membres inférieurs, le ventre, le cœur ou la tête peuvent être touchés. Dans les jambes, les thromboses se manifestent pas des douleurs, des picotements, des crampes, une augmentation du volume du mollet…Dans les différents organes touchés, les thromboses sont souvent source de douleurs, ce qui peut permettre de les découvrir. Les artères de plus gros calibre (aorte, artères des poumons…), peuvent se dilater (anévrysme) avec un risque de rupture, complication gravissime mais très rare de cette maladie. L'atteinte des vaisseaux des poumons, notamment, se traduit par une toux et des expectorations contenant du sang (hémoptysie) et constitue une urgence médicale.

Autres atteintes

D'autres organes, comme l'appareil urinaire ou génital, le cœur, les reins, les muscles et les oreilles peuvent être atteints, mais plus rarement. Une atteinte testiculaire (orchite et/ou épidydimite) peut survenir : il s'agit d'une inflammation d'un testicule, qui devient rouge, enflé et douloureux, rendant la marche difficile.

Une inflammation de l'enveloppe qui recouvre le cœur (péricardite), voire l'atteinte du muscle cardiaque lui-même (myocardite) ou des vaisseaux qui irriguent le cœur (artères coronaires) sont possibles. Un mauvais fonctionnement des reins (insuffisance rénale) est une complication très rare mais sévère. D'éventuelles douleurs musculaires, ressemblant à des courbatures, peuvent s'ajouter aux différents symptômes.

Comment expliquer les symptômes ?

La maladie de Behçet entraîne une inflammation des petits vaisseaux, qui s'endommagent et n'assurent plus l'irrigation sanguine et l'apport d'oxygène aux différentes parties du corps. Les vaisseaux enflammés produisent de nombreuses substances qui entraînent, à leur tour, l'inflammation des tissus avoisinants.

Les organes atteints, ne recevant plus suffisamment de sang, ne peuvent plus assurer correctement leur fonction. Dans certains cas, cette fonction est sévèrement compromise (cécité due à l'atteinte de la rétine, dysfonctionnement des reins, du système nerveux...).

Quant aux aphtes, on ne sait pas exactement comment ils se forment mais il sont probablement liés au dysfonctionnement du système immunitaire qui réagit de façon excessive.

Quelle est son évolution ?

L'évolution de la maladie de Behçet se fait par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie (rémissions). Même après le traitement, des rechutes sont possibles.

Les poussées sont d'intensité variable d'une personne à l'autre. De plus, chez la même personne, l'intensité varie d'une poussée à l'autre. L'évolution de la maladie de Behçet est globalement plus sévère au Moyen-Orient et dans les pays du bassin méditerranéen. Elle semble également plus grave chez l'homme que chez la femme. A la longue, avec l'âge, la maladie a cependant tendance à diminuer d'intensité. Les handicaps qui peuvent en résulter sont surtout dus à l'atteinte neurologique et à celle des yeux, dont le pronostic est sévère. Rarement (dans moins de 5 % des cas), la maladie est mortelle suite à un accident vasculaire ou à une hémorragie par rupture d'anévrysme (rupture d'une artère).

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de maladie de Behçet ?

Le diagnostic de la maladie de Behçet est un diagnostic clinique, c'est-à-dire que les médecins l'établissent en se fondant sur les signes présentés par le malade. La présence d'aphtes buccaux ou génitaux, d'inflammation de l'œil (uvéite ou vascularite rétinienne) et de signes cutanés (érythème noueux, pustules ou pseudo-folliculite) sont particulièrement révélateurs de la maladie.

Il n'y a pas d'examen sanguin ou radiologique spécifique de cette maladie.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les examens complémentaires servent le plus souvent à rechercher certaines conséquences possibles de la maladie, ou à écarter les maladies ressemblantes.

Test de pathergie (pathergy test)

Le test de pathergie consiste à piquer l'avant-bras du malade avec une petite aiguille stérile et à observer la réaction 24 à 48 heures plus tard. L'apparition d'une pustule avec une aréole (cercle) rouge traduisant l'inflammation confirme le diagnostic. Bien que spécifique de la maladie de Behçet, cette réaction n'est pas présente chez tous les malades.

Analyses de sang

Les analyses de sang permettent de donner beaucoup d'informations aidant à faire le diagnostic ou à écarter des maladies ressemblantes (autres vascularites notamment). Elles permettent également de vérifier qu'il n'y a pas d'atteinte de la fonction rénale ni d'anémie (globules rouges en quantité insuffisante dans le sang), troubles survenant fréquemment dans les maladies inflammatoires.

Par ailleurs, chez de nombreux malades, les analyses de sang mettent en évidence la présence d'une inflammation, qui se traduit par une augmentation du nombre de globules blancs (cellules qui permettent à l'organisme de se défendre) et par une augmentation de la vitesse de sédimentation. La vitesse de sédimentation est la vitesse à laquelle sédimentent (tombent librement) les éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Cette vitesse augmente en cas d'inflammation.

Imagerie médicale

Divers examens complémentaires peuvent être effectués en fonction des symptômes présentés par le malade, afin d'évaluer l'ampleur de l'atteinte des différents organes.

S'il y a des symptômes neurologiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'étudier le cerveau avec une grande précision.

Une ponction lombaire peut aussi être réalisée. Elle consiste à prélever le liquide circulant autour de la moelle épinière (le liquide céphalo-rachidien) pour vérifier qu'il n'y a pas d'infection. La ponction lombaire se fait à l'aide d'une aiguille enfoncée sous anesthésie locale à l'intérieur de la colonne vertébrale dans le bas du dos.

Une angiographie des différents vaisseaux peut également être réalisée. Cet examen permet d'étudier les vaisseaux qui ne sont pas visibles sur une radiographie standard : il permet de rechercher avec précision la présence d'éventuels rétrécissements dans les vaisseaux (notamment pour prévenir les complications chez des personnes ayant des manifestations cardiaques, gastro-intestinales ou cérébrales).

En cas de douleur au mollet, un examen appelé doppler ou écho-doppler permet de rechercher un éventuel caillot sanguin (phlébite). Il consiste à étudier l'écoulement du sang dans un vaisseau grâce à une sonde émettant des ultrasons (comme pour une échographie) appliquée sur le mollet.

En cas d'hémorragie digestive ou de diarrhée contenant du sang, une coloscopie/fibroscopie (examens permettant de visualiser le côlon ou l'estomac et le duodenum à l'aide d'une sonde introduite par l'anus ou la bouche) sera effectuée.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La maladie de Behçet peut être confondue avec diverses maladies, car ses manifestations, prises séparément, peuvent être observées dans d'autres affections. De plus, au début de la maladie, les symptômes peuvent survenir de façon isolée, et être pris par le malade pour des affections anodines (par exemple, un aphte génital peut être pris pour un herpès génital, les lésions du visage pour une banale acné, les aphtes buccaux pour des aphtes isolés sans importance...).

Les maladies pouvant être confondues avec la maladie de Behçet sont celles se traduisant par des aphtes (syndrome de Reiter, lupus érythémateux, aphtose idiopathique, herpès récidivant, sida...), par des lésions cutanées associées à des douleurs articulaires (sarcoïdose,

spondylarthrite ankylosante) ou encore par une fièvre persistante. Les différents examens (analyses de sang, biopsies, ponction lombaire, imagerie) permettent généralement au médecin de faire la différence.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'y a pas de dépistage de la maladie de Behçet.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La maladie de Behçet n'est pas à proprement parler une maladie génétique car de nombreux facteurs sont impliqués.

Il est toutefois possible que certains gènes prédisposent à cette maladie, ce qui signifie que les personnes possédant ces gènes sont plus susceptibles que les autres de développer la maladie (on parle de prédisposition génétique). Les groupes HLA (qui servent à la reconnaissance des cellules par le système immunitaire) font partie de ces facteurs génétiques probables. C'est le cas des groupes HLA B5 (que l'on retrouve dans les populations du Moyen et de l'Extrême-Orient) et HLA B51 (dans les populations israélites). D'autres facteurs génétiques, comme le gène *MICA*, interviennent vraisemblablement, l'ensemble des gènes impliqués n'ayant pas encore été identifié.

Les formes familiales (plusieurs cas dans une même famille) représentent environ 5 % des cas de maladie de Behçet.

En conclusion, le risque encouru par les enfants (ou tout autre membre de la famille d'un malade) d'être atteints à leur tour est probablement assez faible. Il n'existe aucune étude à l'heure actuelle qui permette d'évaluer précisément ce risque.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels en sont les risques ?

Il n'existe pas de traitement spécifique qui guérisse définitivement de la maladie de Behçet.

Plusieurs médicaments sont cependant utilisés dans le but de supprimer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications et l'altération des organes atteints. L'utilisation des différents médicaments dépendra de la gravité et de la fréquence des symptômes ainsi que des organes atteints. Certains malades n'ont besoin que d'un traitement très limité. Grâce aux traitements actuels et à une prise en charge de plus en plus précoce, les symptômes régressent le plus souvent et l'état du malade s'améliore rapidement.

Traitements locaux

Quand les aphtes sont localisés à la bouche ou aux organes génitaux, des applications à base de corticoïdes (bains de bouche ou préparations spéciales de type pommade) peuvent être efficaces. D'autres mesures locales peuvent être essayées avec une efficacité très variable : bains de bouche à l'acide lactique, à l'aspirine, à l'acide hyaluronique, vitamine C...

Pour l'atteinte de la partie antérieure des yeux (uvéite antérieure), les corticoïdes locaux sous forme de gouttes pour les yeux (collyre) suffisent dans la majorité des cas. Ils sont associés le plus souvent à des médicaments dilatateurs de la pupille (le disque noir au centre de l'œil). Ces médicaments appelés mydriatiques permettent d'éviter certaines complications de l'uvéite pouvant être responsables de cataracte (le cristallin, lentille située à l'intérieur de l'oeil devient opaque au lieu d'être transparent) et/ou de glaucome (augmentation de la tension du liquide contenu à l'intérieur de l'œil), qui réduisent la vision. En revanche, certaines lésions sévères ne régressent pas complètement sous traitement et les séquelles visuelles peuvent être importantes.

Pour les autres symptômes, des médicaments anti-inflammatoires et ceux qui agissent sur les défenses immunitaires (immunosuppresseurs) sont utilisés. Ces médicaments sont souvent associés entre eux pour améliorer leur efficacité et diminuer leurs effets indésirables.

Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, ne contenant pas de cortisone) sont généralement utilisés en cas de douleurs articulaires isolées. Ces AINS agissent rapidement sur la douleur et l'inflammation. Leur principal inconvénient est leur effet sur l'estomac : brûlures, gastrites, ulcères voire hémorragies digestives peuvent être observés. L'administration simultanée d'un médicament destiné à protéger l'estomac est donc souvent nécessaire. Enfin, leur prise est contre-indiquée au-delà du deuxième trimestre de la grossesse car ils sont nocifs pour le fœtus.

Les corticoïdes, qui sont des anti-inflammatoires dits « stéroïdiens », sont également utilisés en cas de douleurs et de gonflement des articulations. Ils agissent rapidement et sont généralement efficaces dans ce type d'atteinte. Une infiltration (injection) de corticoïdes dans l'articulation peut parfois être utile en cas d'arthrite persistante.

En cas d'atteinte grave généralisée, touchant plusieurs organes, des corticoïdes (prednisone ou cortisone) à fortes doses, pris par voie orale ou intraveineuse, peuvent être efficaces, surtout lorsqu'ils sont associés à des médicaments immunosuppresseurs (cyclophosphamide, colchicine, azathioprine, dapsone, thalidomide). Cependant, les corticoïdes entraînent de nombreux effets secondaires : le traitement doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et ne doit jamais être interrompu subitement. Parmi les effets secondaires d'un traitement prolongé, on trouve la formation de cataracte (l'œil devient opaque et la vue baisse), une hypertension, des troubles du sommeil, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, des bleus (ecchymoses), une déminéralisation des os (ostéoporose), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. Chez les enfants, les corticoïdes peuvent entraîner un arrêt de la croissance. Aussi sont-ils souvent associés à des médicaments dits adjuvants (calcium et vitamine D, fixateurs osseux du calcium...) qui permettent d'éviter ou de limiter ces effets.

Par ailleurs, la colchicine, qui est un autre médicament anti-inflammatoire, semble diminuer notablement les douleurs articulaires et les aphtes génitaux. Elle est généralement bien tolérée. Parfois, elle peut entraîner une diarrhée et rarement une atteinte sanguine qui apparaît lors de traitements longs, avec diminution voire disparition des globules blancs et

parfois des plaquettes sanguines.

Immunosuppresseurs

Chez certains malades, le traitement par corticoïdes ne suffit malheureusement pas. Dans ces cas, la prise d'un immunosuppresseur en association est nécessaire.

Le cyclophosphamide est un immunosuppresseur puissant, utilisé généralement en perfusion mensuelle pendant 6 mois, en association à la cortisone dans les formes graves de la maladie (entéro-Behçet, neuro-Behçet, angio-Behçet, uvéite postérieure avec ou sans vascularite rétinienne). Il permet de contrôler très rapidement son évolution et donc d'empêcher l'aggravation. A l'issue de ces 6 mois, il est remplacé par l'azathioprine (autre immunosuppresseur) par voie orale, dans le but de maintenir la rémission. Le cyclophosphamide est très efficace, mais c'est un médicament qui agit en supprimant ou atténuant le système immunitaire. Le cyclophosphamide augmente donc le risque d'infection et peut entraîner, entre autres effets secondaires, une diminution du nombre de globules rouges ou blancs, des saignements de la vessie (cystite hémorragique), une chute de cheveux (réversible), des nausées, une disparition des règles... Lorsqu'il est prescrit sur de longues durées (ce qui n'est plus le cas aujourd'hui, sauf cas particulier), il peut également entraîner une stérilité et parfois des cancers de la vessie. L'azathioprine peut également être à l'origine de troubles digestifs ou sanguins.

D'autres immunosuppresseurs (chlorambucil, mycophénolate et cyclosporine) sont parfois utilisés pour des formes graves.

Autres médicaments

La dapsone est un antibiotique qui montre une efficacité dans la maladie de Behçet, surtout sur les aphtes. L'utilisation prolongée de la dapsone peut entraîner une anémie, des troubles digestifs divers et parfois des maux de tête et une insomnie.

Le thalidomide est un médicament ancien, qui peut être utilisé dans le traitement des aphtes douloureux de la bouche, de la gorge, du vagin et du rectum. Cependant, le thalidomide peut entraîner des troubles nerveux, une somnolence, des vertiges, des maux de tête voire des troubles de l'humeur. L'effet le plus grave reste le risque de provoquer des malformations chez le fœtus, d'où sa contre-indication absolue lors de la grossesse et la nécessité d'une contraception rigoureuse tant chez l'homme que chez la femme.

La pentoxifylline est un médicament qui a également montré une efficacité dans certains cas d'aphtes persistants.

L'interféron alpha est efficace dans certaines formes résistantes d'uvéite, mais ce médicament est responsable d'effets secondaires parfois très gênants (grande fatigue, syndrome grippal prolongé et possible dépression).

Dans certains cas sévères et réfractaires aux traitements habituels, notamment d'inflammation de l'œil (uvéites postérieures), d'autres médicaments tels que l'infliximab ont été utilisés. L'infliximab est très prometteur mais son efficacité doit être confirmée par des études portant sur un grand nombre de malades. Son coût élevé et le risque accru de contracter une infection grave (tuberculose, infections virales et parasitaires opportunistes) limitent son utilisation à des cas particuliers.

Traitement des thromboses

Selon les cas, des traitements spécifiques peuvent être nécessaires, notamment pour traiter l'obstruction des vaisseaux sanguins par des caillots (thromboses). Des médicaments qui diminuent la coagulation du sang (anticoagulants) sont alors utilisés, et la chirurgie

peut être nécessaire s'il y a un anévrysme ou une obstruction des vaisseaux du cœur par exemple.

La plupart des malades devront prendre de l'aspirine à faible dose (qui fluidifie le sang) pour éviter la formation de thromboses.

Traitement des douleurs (musculaires et articulaires)

La prise en charge des douleurs est indispensable, puisqu'elles sont très invalidantes, parfois même entre les poussées. Des médicaments aussi forts que la morphine sont parfois nécessaires pour soulager les malades.

Quelles sont les autres modalités thérapeutiques ?

Des séances de kinésithérapie et de physiothérapie peuvent être nécessaires lorsque les douleurs articulaires sont invalidantes, pour permettre de faire travailler les articulations et de conserver l'amplitude des mouvements.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Ces médicaments prescrits parfois sur une longue durée doivent être pris régulièrement (quotidiennement pour certains) et être accompagnés d'un suivi médical qui peut paraître contraignant. Par ailleurs, ils peuvent induire des modifications physiques comme une perte de cheveux, ou psychiques comme des changements d'humeur ou de comportement. En outre, afin de contrer la prise de poids rapide due aux corticoïdes, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sels (à cause de la rétention d'eau), et ce pendant toute la durée du traitement.

Cela étant, grâce au traitement, l'amélioration de l'état général est telle que la plupart des malades supportent ces contraintes sans trop de problèmes.

Par ailleurs, si la liste des effets secondaires entraînés par certains médicaments peut paraître impressionnante, il est important de noter que le choix d'un traitement repose sur une évaluation précise des besoins du malade par le médecin spécialiste. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises) et d'avoir confiance en ses choix.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

La maladie de Behçet est une maladie chronique qui peut atteindre la peau et causer un préjudice esthétique, surtout si elle est étendue. Elle peut de ce fait être à l'origine d'une altération de l'image de soi. Par ailleurs, le fait que les symptômes persistent dans le temps et la crainte des complications (telles que la cécité) peuvent générer de l'anxiété. De plus, elle entraîne une grande fatigue chez les malades, ainsi qu'une lassitude et un découragement liés aux maux de têtes persistants, aux douleurs musculaires et articulaires omniprésentes... Enfin, le regard des autres est parfois dur à supporter, car l'entourage familial et professionnel ne comprend pas forcément bien les conséquences de la maladie et ne mesure pas toujours l'ampleur des douleurs et de la fatigue. Un soutien psychologique est donc souvent bénéfique. Il est d'autant plus nécessaire que l'anxiété (et le stress en général) est reconnue comme facteur déclenchant des poussées chez un grand nombre de malades.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Aucun régime alimentaire spécial n'est nécessaire pour la maladie de Behçet. Cependant, quand il y a une atteinte digestive importante, des prescriptions de régimes appropriés peuvent être faites par le gastroentérologue. Il est conseillé de bien suivre ces prescriptions.

Dans le cas où des douleurs articulaires existent, la pratique d'exercices d'intensité modérée, en dehors des poussées, peut aider au maintien de la souplesse des articulations et du tonus musculaire.

Par ailleurs, il est recommandé d'arrêter de fumer car le tabac risque d'accentuer les troubles vasculaires.

Comment se faire suivre ?

Les personnes atteintes de la maladie de Behçet doivent être suivies dans des consultations multidisciplinaires spécialisées dans les vascularites ou des consultations de médecine interne. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, le personnel soignant doit être informé de l'existence de la maladie de Behçet, des organes atteints ainsi que du traitement éventuel en cours. Ces précautions permettent d'éviter des associations de médicaments incompatibles ou des surdosages éventuels. Ces informations sont primordiales si une anesthésie générale est nécessaire pour la prise en charge en cas d'urgence (anévrysme par exemple). Elles sont importantes également pour permettre de reconnaître rapidement certaines complications de la maladie et y apporter le traitement adéquat.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, la maladie de Behçet ne peut pas être prévenue.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Les conséquences de la maladie de Behçet sur la vie quotidienne varient considérablement d'un malade à l'autre. Certaines personnes n'auront jamais de symptôme grave, et leur qualité de vie sera surtout conditionnée par la gêne provoquée par les aphtes et les lésions cutanées. L'impact des aphtes sur la vie quotidienne ne doit toutefois pas être négligé, car ceux-ci surviennent de façon récurrente, sont douloureux et gênent l'alimentation et l'élocution. Sur les organes génitaux, ils peuvent être embarrassants, d'autant qu'ils laissent des cicatrices.

D'autres malades, en revanche, souffriront de problèmes plus graves et invalidants : douleurs articulaires importantes, troubles nerveux, troubles gastro-intestinaux et troubles visuels pouvant aller jusqu'à la cécité. Le traitement lui-même, malgré son efficacité, peut avoir un retentissement considérable en raison des nombreux effets secondaires.

Dans tous les cas, la chronicité de la maladie, les douleurs (musculaires et articulaires surtout) et la fatigue persistante retentissent fortement sur la vie quotidienne des malades.

Présentes même en dehors des poussées, elles sont à l'origine d'une diminution considérable de la qualité de vie chez la plupart des malades, qui sont souvent contraints d'aménager leurs horaires de travail et de restreindre leurs activités. De même, les maux de tête, très fréquents et difficiles à traiter, contribuent à augmenter la fatigue et la détresse psychologique de nombreux malades. L'atteinte neurologique et celle des yeux, cause de handicap dans la maladie de Behçet, peuvent conduire à la cessation de l'activité professionnelle et à une perte de l'autonomie. Aux effets directs de la maladie s'ajoutent les traitements lourds et les périodes d'hospitalisation et d'alitement. Tout cela a des conséquences néfastes sur les choix professionnels, sur l'évolution de la carrière, sur la vie sociale et relationnelle en général.

Pour les enfants atteints, il est souvent difficile de suivre le rythme scolaire classique, en raison de la fatigue qui nécessite l'aménagement de plages de repos pendant la journée. Une scolarité normale est toutefois possible, souvent dans le cadre d'un projet d'accueil individualisé (PAI) ou d'un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie. En cas de poussées, les absences fréquentes ou prolongées peuvent nuire à l'intégration et au bien-être de l'enfant à l'école, d'où l'importance de bien informer les professeurs et les autres élèves. Un aménagement du temps scolaire peut aussi être nécessaire pour les enfants sujets à une fatigue intense, avec des périodes de repos. En cas de problèmes visuels importants, une scolarité en milieu spécialisé doit toutefois être aménagée.

Cependant, la maladie de Behçet est aujourd'hui mieux traitée et lorsqu'elle est correctement contrôlée, la vie redevient normale pour beaucoup de personnes atteintes.

En fonction de la sévérité de la maladie, les activités physiques peuvent être limitées ou tout à fait normales. Le médecin spécialiste apportera au cas par cas un conseil adapté.

Maladie de Behçet et grossesse

La maladie de Behçet pouvant atteindre des femmes jeunes, la question de la possibilité d'une grossesse se pose. La grossesse est souvent associée à une rémission de la maladie de Behçet, c'est-à-dire une diminution ou une disparition des symptômes. Cependant, dans 20 % des cas, il y a plutôt une aggravation de la maladie. En revanche, la maladie n'a pas d'impact sur la grossesse (il n'y a pas plus de complications chez les femmes atteintes de la maladie de Behçet). Quelques cas de maladie de Behçet chez les nouveaux-nés de mère atteinte (Behçet néonatal) suggèrent que le fœtus peut être affecté pendant la grossesse. Ce Behçet néonatal est heureusement rare, transitoire et régresse généralement rapidement après la naissance. Il est conseillé de discuter avec le médecin avant d'envisager une grossesse pour pouvoir choisir une période où la maladie est peu active et adapter le traitement. En effet, certains médicaments (immunosuppresseurs par exemple) sont nocifs pour le fœtus et doivent être associés à une contraception pour éviter tout risque.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les projets de recherche visent à mieux comprendre les facteurs en cause dans la maladie, à partir d'études d'épidémiologie (d'observation de la maladie dans différentes populations), de génétique et d'immunologie. Parallèlement, les chercheurs évaluent l'efficacité des di-

vers traitements dont de nouvelles molécules (interféron alpha, anti-TNF) sur la maladie de Behçet.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie ou aux vascularites. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Comme pour d'autres maladies qui peuvent atteindre différents organes (maladies systémiques), les personnes atteintes de formes graves ou compliquées de la maladie de Behçet peuvent, sous certaines conditions, bénéficier de prestations sociales. L'exonération du ticket modérateur, ce qui correspond au remboursement à 100 % des dépenses dues à la maladie, peut être accordée lors de certaines complications de la maladie qui nécessitent un traitement long et coûteux. Il faut en discuter avec le médecin qui en fera la demande le cas échéant.

Le handicap peut être reconnu en cas de complications neurologiques graves ou d'atteinte de la vue. Les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 % de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Loïc Guillevin - Docteur Achille Aouba

Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques
Hôpital Cochin, Paris

Professeur Bertrand Wechsler

Centre de référence lupus et syndrome des anticorps anti-phospholipides
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Association Française de la maladie de Behçet

La maladie de Berger

Néphropathie à IgA

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Berger. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Berger ?

La maladie de Berger est une maladie du rein. Elle résulte du dépôt d'un anticorps, l'immunoglobuline A (IgA), dans la partie du rein qui filtre le sang pour éliminer ses déchets. Cette partie s'appelle le glomérule (Figure 1). L'IgA est fabriquée dans les muqueuses (gorge, tube digestif, etc)

La maladie de Berger s'appelle aussi néphropathie à IgA.

Fig. 1. Le glomérule filtre le sang qui lui arrive par une artère (1). Le sang filtré retourne à la circulation (2), et les produits de ce filtrage passent dans les urines pour y être éliminés (3).

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La maladie de Berger n'est pas rare. Elle concerne environ 1% de la population mondiale. On estime à 1500 le nombre de nouveaux cas en France chaque année. La maladie de Berger est la cause la plus fréquente de maladie inflammatoire des glomérules du rein (glomérulonéphrite).

Qui peut en être atteint ?

La maladie se manifeste habituellement chez l'adulte jeune. L'âge moyen de début est 28 ans . Elle peut aussi se manifester chez l'enfant ou chez l'adulte plus âgé. Les hommes sont près de deux fois plus fréquemment atteints que les femmes.

Quelles sont les causes de la maladie ?

On ignore encore les causes exactes de la maladie. Il s'agit d'une maladie multi-factorielle, c'est-à-dire qu'elle résulte de la rencontre d'un facteur de l'environnement et d'un facteur individuel, probablement génétique. On pense que la présence d'un agent infectieux, une angine par exemple, déclenche la fabrication d'une IgA anormale. Cette IgA anormale se dépose ensuite dans les reins et provoque la maladie.

Est-elle héréditaire ?

Exceptionnellent, une altération génétique pourrait prédisposer au développement de la maladie. Les familles à cas multiples sont très rares. Cependant quelques observations rapportées dans la littérature suggèrent que la maladie peut être à composante génétique et plusieurs gènes pourraient être impliqués. Plus de 30 familles américaines et italiennes comportant plusieurs membres atteints ont été étudiées. Dans ces familles, une région du chromosome 6 paraît impliquée dans 60% des cas.

Est-elle contagieuse ?

La maladie de Berger n'est pas contagieuse.

Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Oui, mais il y aurait des différences régionales ou ethniques : elle est peu fréquente chez les Noirs, et plus fréquente chez les Amérindiens ou les Hispaniques. Elle semble plus fréquente au Japon, mais cette différence peut correspondre au fait que dans ce pays le dépistage est systématique.

Comment la maladie se présente-t-elle ?

Dans 30 à 50% des cas, les personnes atteintes ne présentent pas de symptômes au début. On constate seulement des quantités microscopiques de sang dans les urines (hématurie microscopique) sans autre symptôme. Cette hématurie microscopique est découverte dans une analyse d'urine faite pour d'autres raisons où à la médecine du travail.

Dans 40 à 50% des cas, il peut y avoir du sang dans les urines visible à l'œil nu (hématurie macroscopique). Ceci se manifeste par des urines colorées, rouges ou brunes. La présence de sang dans les urines s'accompagne souvent de protéines (protéinurie). Cette hématurie macroscopique survient parfois au cours d'une infection comme une angine ou une rhino-pharyngite, ou moins fréquemment une gastro-entérite. Ces épisodes d'hématurie peuvent être répétitifs.

Des formes atypiques et moins fréquentes sont :

- Un syndrome néphrotique : il apparaît dans 5% des cas. Il se caractérise par la perte de grandes quantités de protéines (albumine) par les urines. Il entraîne une perturbation de la répartition des protéines qui résulte en une diminution des protéines circulant dans le

sang, l'apparition d'œdèmes, des troubles de la coagulation, une augmentation des lipides dans le sang, une hypertension artérielle et la progression de l'atteinte rénale avec une altération progressive de sa fonction (insuffisance rénale).

- Une insuffisance rénale aiguë : elle survient dans 5% des cas. Elle peut être associée à la présence de sang dans les urines (hématurie macroscopique). Elle se caractérise par des œdèmes, une hypertension artérielle et une diminution de la quantité d'urine émise (oligurie).

- Dans 10 à 20% des cas, la maladie est passée inaperçue et elle n'est diagnostiquée que lorsqu'elle atteint le stade d'insuffisance rénale chronique, c'est-à-dire lorsque les reins sont très atteints et ne remplissent plus leur fonction d'élimination.

L'évolution de la maladie de Berger est très variable. Elle peut aller des formes peu symptomatiques sans protéinurie à des formes avancées avec hypertension artérielle qui finissent par une détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale).

Comment expliquer les symptômes ?

Schématiquement, une production excessive d'IgA ou une production d'IgA altérée circulant dans le sang résulte dans l'agglutination de ces molécules d'IgA entre elles (elles forment des paquets). Ces paquets se déposent dans le glomérule rénal lors de la filtration du sang par le rein. Ces dépôts entraînent une inflammation du rein qui se prolonge et qui conduit à la formation de cicatrices dans le rein et à une altération de l'architecture rénale. Ceci mène progressivement à la diminution puis à la perte de la fonction glomérulaire. La perte de la fonction rénale (insuffisance rénale) s'installe avec le temps.

Quelle est son évolution ?

La maladie de Berger ne guérit pas; la disparition des dépôts est exceptionnelle.

Vingt à 30% des cas évoluent vers une insuffisance rénale au bout de 20 ans. En France, 300 nouveaux cas d'insuffisance rénale par an sont dus à la maladie de Berger. Les facteurs associés à un risque accru d'insuffisance rénale sont la présence d'une tension artérielle élevée (hypertension artérielle), la présence de plus d'1 g de protéines dans l'urine en 24 heures, l'importance des lésions observées par biopsie du rein, et la détérioration progressive de la fonction rénale.

Le pronostic vital est compromis dans les cas d'insuffisance rénale terminale, en l'absence d'une greffe ou d'une dialyse, ce qui est exceptionnel.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

La maladie de Berger peut être suspectée lorsqu'on retrouve du sang microscopique ou macroscopique (hématurie) et/ou des protéines (protéinurie ou albuminurie) dans les urines. L'hématurie est recherchée dans un échantillon de la première urine du matin. La protéinurie est recherchée en recueillant les urines pendant 24 heures.

Une étude de la fonction rénale est également nécessaire. Elle se fait par le dosage de créatinine dans les urines, et par le calcul de l'élimination (clairance) de créatinine (rapport entre la créatinine sanguine et dans l'urine).

Lorsque la maladie est suspectée, seule une biopsie du rein permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Berger. Cette biopsie est analysée à l'aide d'une technique spécifique, l'immunofluorescence, qui permet de voir les dépôts d'IgA dans les glomérules.

En quoi consiste la biopsie rénale ?

La ponction biopsie rénale consiste en un prélèvement à l'aiguille d'un ou de plusieurs petits fragments de rein. Ces fragments sont ensuite examinés au microscope par la technique d'immunofluorescence. Un certain délai est nécessaire pour obtenir les résultats de cet examen.

Avant de réaliser la biopsie, on réalise une prise de sang pour évaluer la coagulation. La ponction se fait sous anesthésie locale. Le patient est installé à plat ventre sur un plan dur. La ponction s'effectue avec une aiguille à usage unique. Après la ponction, il est nécessaire de rester au lit. Les urines seront recueillies pendant les 12 heures qui suivent la ponction, et la tension artérielle sera surveillée. Pendant les trois semaines qui suivent, il est conseillé d'éviter toute activité physique intense, ainsi que les longs voyages. Il est également déconseillé de prendre de l'aspirine avant ou après la biopsie.

A quoi va-t-elle servir ?

Elle va permettre d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie de Berger avec certitude, de la différencier d'autres maladies du rein, et d'en évaluer la gravité.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il faut distinguer la maladie de Berger d'autres glomérulonéphrites dont celle du lupus. Chez l'enfant, il faut la différencier du syndrome d'Alport, qui est une glomérulonéphrite héréditaire. La biopsie rénale permet ce diagnostic différentiel.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare?

Oui. Le dépistage permet de réaliser un diagnostic précoce. Le diagnostic précoce est important pour essayer de ralentir et limiter la survenue d'une insuffisance rénale. Le dépistage commence par déceler la présence de sang et/ou de protéines dans les urines. Cela se fait par une analyse systématique des urines, par exemples à l'aide de bandelettes. Si le résultat de ces analyses évoque une maladie de Berger, il faut pratiquer une biopsie rénale dans tous les cas.

Il existe différentes politiques de dépistage selon les pays : dans des pays asiatiques des analyses des urines sont systématiques chez les enfants à l'âge scolaire et une biopsie rénale est réalisée en présence d'une hématurie. Il n'existe pas de dépistage systématique par bandelettes en France. La bandelette urinaire n'est pas remboursée par la Sécurité Sociale. L'analyse des urines lors de la visite médicale à l'école chez les enfants, ou les visites médicales en médecine du travail sont des occasions de déceler la présence d'une hématurie et/ou d'une protéinurie, qui pourraient faire suspecter la présence de la maladie.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Dans les cas où il y a un seul cas de maladie de Berger dans une famille, le risque de développer une maladie de Berger pour les autres membres de la famille pourrait être très légèrement accru, mais on ignore de combien. Ce risque augmente lorsque plusieurs membres de la même famille en sont atteints. Il faut alors consulter dans un centre de génétique médicale pour une évaluation précise du risque.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la maladie de Berger car on ne connaît pas exactement sa cause.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Le but du traitement de la maladie de Berger est d'éviter ou de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale. Chez les patients qui présentent une hématurie isolée sans protéinurie, aucun traitement n'est nécessaire. Il est nécessaire de respecter une surveillance tous les 3 à 12 mois selon les cas.

La plupart des traitements efficaces dans la maladie de Berger visent à éviter les effets délétères de l'IgA sur les glomérules. Il s'agit des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Les corticoïdes les plus utilisés sont la méthylprednisolone et la prednisone. Le traitement dure de 4 à 6 mois.

L'effet bénéfique des corticoïdes s'estompe après 3 ans de traitement. C'est pourquoi on associe dans certains cas un autre médicament qui réduit la production d'anticorps (immunosupresseur) comme l'azathioprine, le cyclophosphamide, la cyclosporine A par exemple. Le traitement dure en moyenne 6 mois.

Il est essentiel de maintenir une tension artérielle normale, car l'hypertension artérielle est un facteur de mauvais pronostic. Le maintien d'une tension artérielle de 120 mmHg pour la tension systolique (maximale) et 80 mmHg pour la tension diastolique (minimale) pourrait diviser par deux le risque de développer une insuffisance rénale. Plusieurs traitements existent pour réduire la tension artérielle. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les mieux indiqués chez les patients qui ont plus d'un gramme de protéines dans les urines avec ou sans hypertension ou qui présentent une hypertension artérielle même sans protéinurie (plusieurs molécules disponibles). On peut leur associer d'autres médicaments anti-hypertenseurs de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (plusieurs molécules disponibles).

Autres traitements ayant prouvé une certaine efficacité :

Les huiles de poisson, qui contiennent des acides gras poly-insaturés, seraient bénéfiques pour protéger le rein contre les méfaits des dépôts d'IgA, mais il n'y a pas suffisamment de preuves du bénéfice obtenu.

Lorsque l'insuffisance rénale s'installe et devient sévère, il est nécessaire de faire une greffe

ou une dialyse, c'est-à-dire de remplacer la filtration du rein défaillant par un greffon ou par une machine qui éliminera les déchets du sang que le rein n'arrive plus à filtrer.

La transplantation rénale présente de très bons résultats dans la maladie de Berger. La maladie de Berger peut se développer à nouveau sur le rein transplanté dans la moitié des cas, mais ces récidives sont moins sévères que la forme initiale.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Le traitement par des corticoïdes (corticothérapie) donne de bons résultats diminuant le risque de progression vers l'insuffisance rénale d'environ 50%.

Les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ont des meilleurs résultats quant à la durée de vie de leurs reins que ceux traités par d'autres médicaments anti-hypertenseurs. La combinaison d'un IEC et d'un anti-angiotensine II à faible dose est très efficace dans la diminution de la protéinurie et de la tension artérielle.

Quels sont les risques des traitements ?

Les corticoïdes, ainsi que les autres médicaments immunosupresseurs, augmentent le risque infectieux. Les traitements à base de corticoïdes ne doivent jamais être arrêtés subitement et sans avis médical.

Le cyclophosphamide nécessite une surveillance régulière de la numération formule sanguine, car il existe un risque de diminution des globules blancs et des plaquettes. Un autre effet indésirable est l'inflammation de la vessie avec saignement (cystite hémorragique).

Les huiles de poisson ne doivent pas être administrées avec d'autres huiles (œuf, huile d'olive) qui interfèrent avec leur effet. Elles doivent être utilisées avec parcimonie en cas de troubles de la coagulation, car elles diminuent l'agrégation plaquettaire.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les traitements médicamenteux de la maladie de Berger sont bien tolérés aux doses prescrites à condition d'être bien suivis par une surveillance médicale régulière.

Dans les cas où une dialyse est nécessaire, la vie quotidienne est rythmée par les séances de dialyse qui peuvent se faire en centre de dialyse, mais aussi à domicile. Cependant, en dehors des séances, la vie quotidienne peut être tout à fait normale, à condition d' être toujours à proximité de son centre de dialyse ou d'un centre correspondant pendant les périodes de vacances. Il est possible d'obtenir une bonne qualité de vie tout en étant dialysé. Il faut en parler à l'équipe soignante.

La greffe restaure une qualité de vie optimale.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

Compte tenu que les angines sont souvent associées à des épisodes de saignement dans les urines, et que les amygdales fabriquent de l'IgA, il a été proposé d'enlever les amygdales (tonsillectomie ou amygdalectomie). Ceci n'a pas prouvé son efficacité. A l'heure actuelle cette chirurgie est proposée en cas d'angines trop fréquentes.

La diminution de l'apport d'aliments pouvant provoquer des allergies, comme le gluten, n'a

pas prouvé d'efficacité pour réduire les IgA, à l'exception des patients qui présentent une hypersensibilité au gluten.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Comme pour toute maladie chronique, il peut être souhaitable de se faire aider par un psychologue. Ce soutien sera particulièrement nécessaire pour aider le malade à accepter sa maladie dès l'annonce du diagnostic. En effet, la période entre cette annonce et l'apparition des premiers troubles pouvant être longue, il arrive parfois que les malades de Berger soit se laissent gagner par l'abattement, soit nient le diagnostic adoptant des « comportements à risque » (abus alimentaires, tabagisme...), soit se rabattent sur des thérapies dites « alternatives » qui les éloignent des traitements médicaux adaptés.

Quels sont les changements de mode de vie qui peuvent influencer les symptômes de la maladie ?

Hygiène de vie et surveillance régulière sont obligatoires à toutes les phases de la maladie. Le néphrologue prescrira un régime alimentaire adapté à chaque cas particulier (pauvre en sel, en protéines...).

Il est conseillé de ne pas fumer, de ne pas prendre de poids et de ne pas avoir une alimentation trop riche en sel. Ce sont des mesures essentielles dans le contrôle de la tension artérielle et donc d'un des principaux facteurs de risque d'insuffisance rénale.

Il convient par ailleurs d'éviter certains médicaments, comme les anti-inflammatoires, qui peuvent aggraver le dysfonctionnement rénal (sauf avis médical).

Comment se faire suivre ?

Les patients qui n'ont pas de symptômes doivent être surveillés par des analyses des urines et une surveillance de la tension artérielle au moins une fois par an. La fréquence des visites augmentera en fonction de l'état d'évolution de la maladie.

Dans les cas où un traitement est déjà instauré, la surveillance sera faite par un néphrologue.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est important d'informer le personnel soignant des traitements en cours, car ils peuvent interagir avec d'autres médicaments.

Peut-on prévenir cette maladie?

On ne peut pas prévenir l'apparition de la maladie. En revanche, il est possible de ralentir ou empêcher sa progression par un dépistage précoce et une surveillance régulière.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Activité sportive : L'effort physique peut augmenter le taux des protéines dans l'urine sans conséquence démontrée sur l'évolution de la maladie. Mais une activité physique limitée (2 à 3 heures par semaine) est souhaitable, surtout chez les enfants. Votre néphrologue saura vous conseiller une activité physique adaptée à votre cas particulier.

Vie familiale : En l'absence d'insuffisance rénale sévère (plus de 200 mol/l de créatinine dans le sang) et d'hypertension artérielle, il est tout à fait envisageable d'avoir des enfants. La grossesse nécessitera un suivi particulier. Au-delà de ces chiffres, ou lorsqu'il y a une hypertension, la grossesse devient difficile et le fœtus peut en souffrir.

En ce qui concerne la scolarité, les enfants peuvent être scolarisés normalement. Il est indispensable de prévenir le directeur de l'établissement, les enseignants et le médecin et/ou l'infirmière scolaires sur l'état de santé de l'enfant, ainsi que sur ses traitements en cours lorsqu'il y en a. La rédaction d'u protocole d'accueil individualisé (PAI) est recommandée.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des pistes thérapeutiques sont explorées chez les animaux. Il s'agit de substances qui inhibent les effets des molécules inflammatoires (cytokines) sécrétées par le rein lorsque les IgA s'y déposent. Ces inhibiteurs n'ont pas encore été testés chez l'homme.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées aux maladies rénales génétiques. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'**Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro Azur, prix d'un appel local).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Pierre Cochat

Centre de référence des maladies héréditaires rénales et du métabolisme

CHU de Lyon

Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

AIRG France

Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques

La maladie de Buerger

Thromboangéite oblitérante

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Buerger. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Buerger ?

La maladie de Buerger, aussi appelée thromboangéite oblitérante (TAO), est une affection des vaisseaux sanguins des bras et/ou des jambes. Elle se caractérise par l'inflammation de certains vaisseaux qui se bouchent, empêchant la circulation normale du sang dans les extrémités (pieds et mains). Les symptômes qui en résultent sont un engourdissement et des douleurs vives dans la zone atteinte, accompagnés de l'apparition de plaies qui s'infectent.

Cette maladie est parfois appelée maladie de Léo Buerger, du nom du premier médecin l'ayant décrite.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie de Buerger ?

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment donné) n'est pas connue précisément. Elle est vraisemblablement comprise entre 1 sur 5000 et 1 sur 8000 personnes.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Les fumeurs sont les principales victimes de cette maladie : en effet, 95 % des personnes atteintes fument au moment du diagnostic (ou ont arrêté récemment). Par ailleurs, la maladie de Buerger touche surtout les hommes jeunes, entre 20 et 45 ans (les hommes sont huit fois plus atteints que les femmes). Cependant, le nombre de femmes atteintes semble en constante augmentation, en raison de l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes.

La maladie existe dans toutes les populations, mais elle est plus fréquente en Europe de l'Est, au Moyen Orient et en Asie (Inde, Corée, Japon).

A quoi est-elle due ?

Les causes exactes de la maladie de Buerger ne sont pas connues. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'une occlusion (fermeture) des vaisseaux sanguins qui irriguent les bras et les jambes associée à une inflammation de leur paroi.

Le sang ne peut alors plus circuler normalement jusqu'aux extrémités, qui ne reçoivent plus assez d'oxygène ni de nutriments. Cette privation de sang explique les symptômes observés dans la maladie de Buerger.

Plusieurs facteurs, dont le tabac, sont probablement en cause. En effet, le tabac est presque systématiquement associé au développement de la maladie, mais on ne sait pas par quels mécanismes il la déclenche, ni pourquoi seule une très faible proportion des fumeurs sont atteints par cette maladie.

Il est également probable que des facteurs génétiques entrent en jeu, ce qui expliquerait que l'affection soit plus fréquente dans certaines populations. La maladie surviendrait préférentiellement chez des personnes ayant une prédisposition génétique, c'est-à-dire étant naturellement plus susceptibles de développer la maladie. Enfin, il est possible que, dans certains cas, une infection (par un virus, une bactérie, un champignon...) soit à l'origine du déclenchement de la maladie.

Est-elle contagieuse ?

Non, la maladie de Buerger n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les premiers symptômes apparaissent souvent au niveau des jambes et des pieds. Il s'agit généralement d'une sensation de froideur ou d'engourdissement qui peut aussi toucher les mains ou tout un membre (jambe ou bras).

Au niveau des doigts, la maladie de Buerger peut se manifester par un « phénomène de Raynaud » : les doigts deviennent successivement pâles, froids, engourdis, puis bleus et enfin rouges et douloureux, en réaction au froid ou à une émotion. Ce phénomène est dû à la diminution ou l'arrêt de la circulation sanguine au niveau des doigts (plus rarement des orteils). Ces épisodes peuvent durer de quelques minutes à quelques heures.

Lorsque la maladie évolue, des douleurs intenses (de type crampes) s'ajoutent à l'engourdissement ou aux fourmillements (paresthésies) : elles touchent surtout la plante des pieds ou les mollets. Au début, ces douleurs surviennent après un effort (marche ou course), et disparaissent rapidement à l'arrêt de l'effort. Ce phénomène est appelée « claudication intermittente ». Peu à peu, ces douleurs et engourdissements surviennent à n'importe quel moment, y compris la nuit ou au repos. Les douleurs peuvent être très intenses, voire insupportables par moments. Elles obligent souvent le malade à laisser « pendre » le membre douloureux pour être soulagé (la jambe pendant hors du lit, par exemple).

Un autre type de douleur, constante, sans rapport avec l'effort, survient plutôt au niveau du pied, de la cheville, des jambes ou des avant-bras. Cette douleur est liée à l'obstruction des veines superficielles (thrombose ou phlébite). Les veines des jambes peuvent paraître dures et sensibles. Des boules (nodules) rouges douloureuses peuvent se former le long des veines à cause d'un caillot bouchant une petite veine superficielle (thromboses superficielles). Parfois, c'est tout le trajet de la veine qui est visible et qui apparaît comme un cordon rouge et dur.

Lorsque le sang n'arrive plus jusqu'à l'extrémité des doigts ou des orteils, des plaies (ulcères), ressemblant à des panaris, peuvent apparaître et s'infecter (on parle de troubles trophiques). Les ulcères se forment après un traumatisme souvent minime, et même parfois sans qu'il n'y ait de cause retrouvée. La mauvaise irrigation sanguine perturbe la cicatrisation de ces plaies qui sont très douloureuses et difficiles à soigner. Elles ont donc tendance à s'aggraver et à devenir de plus en plus profondes. Si une circulation normale n'est pas restaurée rapidement dans les zones atteintes (*voir* « *Traitement* »), celles-ci peuvent se nécroser (ou se gangrener), c'est-à-dire entraîner la mort des tissus, qui prennent une couleur noire (*figure 1*). Dans ces cas, une amputation de la zone atteinte peut être nécessaire.

Figure 1
Trouble de la circulation au niveau du gros orteil d'une personne atteinte de la maladie de Buerger. On peut observer un début de nécrose (ou gangrène). (http://www.maladiesvasculairesrares.com/mcvr.php?page=article_maladies&id_article=13)

Il est possible, mais très rare, que d'autres vaisseaux que ceux des membres soient atteints dans la maladie de Buerger. Ainsi, dans des cas exceptionnels, des douleurs au niveau du ventre du fait d'une atteinte des vaisseaux sanguins digestifs, des douleurs des articulations ou des problèmes pulmonaires ou cardiaques ont été décrits.

Comment expliquer les symptômes ?

Tous les symptômes sont liés à une mauvaise circulation sanguine dans les membres.

En effet, la maladie de Buerger entraîne une inflammation de la paroi des vaisseaux, comprenant d'une part les artères, qui amènent le sang aux organes, et d'autre part les veines, qui ramènent le sang vers le cœur. Cette inflammation entraîne progressivement l'obstruction des artères (*figure 2*).

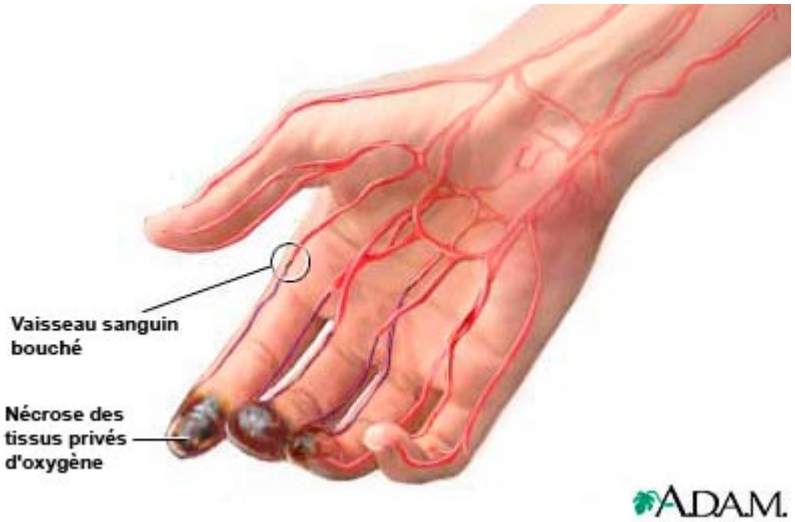


Figure 2
L'inflammation entraîne le rétrécissement voire l'obstruction des vaisseaux irriguant la main, par exemple. L'absence de circulation sanguine peut être responsable d'une nécrose des extrémités. (http://www.umm.edu/imagepages/18089.htm)

Quand une artère est bouchée, la circulation sanguine est interrompue : certaines zones sont privées de leur apport de sang, et donc d'oxygène et de nutriments. On parle alors d'«ischémie ». Les extrémités touchées deviennent douloureuses, sensibles aux infections, et cicatrisent mal, voire se nécrosent.

Inversement lorsqu'une veine est atteinte, le sang n'y circule plus ou mal. Il stagne dans la veine, ce qui entraîne la formation de petits caillots superficiels.

Quelle est son évolution ?

La maladie de Buerger évolue par poussées (crises) entrecoupées de longues périodes de rémission, pendant lesquelles les symptômes s'atténuent, voire disparaissent.

La sévérité des symptomes ou des poussées augmente avec le temps. Au début, la douleur ne s'éveille qu'au moment d'un effort et s'atténue au repos, puis elle devient quasi permanente. Viennent ensuite les sensations anormales (engourdissements, fourmillements) et les plaies, qui évoluent en ulcères, et en gangrène dans certains cas. La maladie ne menace pas directement la vie des malades (l'espérance de vie étant la même que celle de la population générale), mais elle peut nécessiter l'amputation d'une phalange, d'un doigt, d'un orteil, voire d'un membre. On estime que, sur une période de 5 ans, 15 % des personnes atteintes subissent une amputation.

L'évolution et le risque d'amputation dépendent directement de l'arrêt du tabac (*voir plus loin*). En effet, les poussées de la maladie sont souvent déclenchées par la reprise du tabac, alors que les rémissions sont fréquentes quand le patient arrête de fumer.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de maladie de Buerger ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

La maladie de Buerger est difficile à diagnostiquer car elle ressemble à de nombreuses maladies présentent les mêmes symptômes. De nombreux examens sont généralement réalisés pour écarter les maladies similaires et mettre en évidence l'atteinte des petits vaisseaux des extrémités. De ce fait, le diagnostic peut être long à établir.

Analyses de sang

Une prise de sang est systématiquement réalisée pour vérifier que la coagulation du sang est normale. La coagulation sanguine est un mécanisme normal qui permet d'arrêter les hémorragies grâce à la formation de caillots. Cependant, si le sang coagule trop facilement, il peut boucher les vaisseaux. En cas de maladie de Buerger, la coagulation est normale et n'est pas responsable des symptômes. D'autres données sont également évaluées lors des analyses de sang, telles que la présence ou non de certaines substances (marqueurs) caractéristiques d'autres maladies, le taux de certaines protéines ou le taux de sucre... Il n'y aucun marqueur sanguin spécifique de la maladie et il est donc important d'éliminer d'autres causes d'artérite (inflammation) des petits vaisseaux chez le sujet jeune, comme un diabète, la présence de plaquettes sanguines ou de globules rouges en nombre trop élevé ou une augmentation du cholestérol sanguin (hypercholestérolémie) sévère.

Angiographie (ou artériographie) – Echo-doppler

L'angiographie est une radiographie qui permet de visualiser les vaisseaux sanguins, après injection dans le sang d'un produit dit de « contraste », qui permet de rendre les vaisseaux visibles aux rayons X (*figure 3*). L'angiographie permet de révéler les obstructions des petits vaisseaux à l'extrémité des membres (les gros vaisseaux étant normaux).

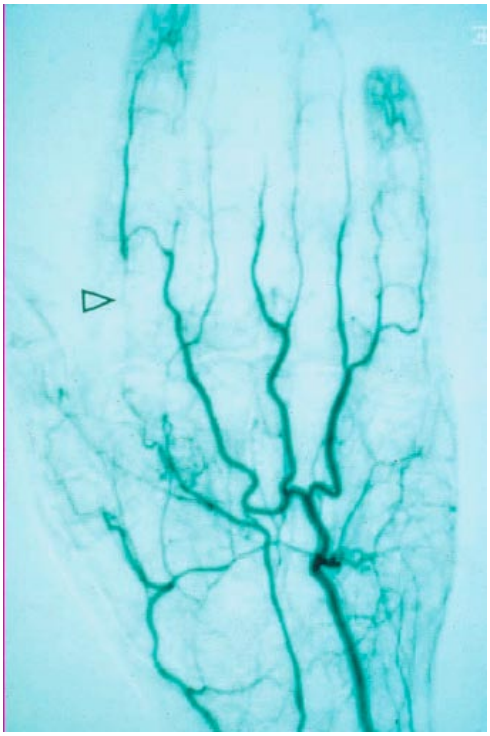


Figure 3
Atteinte des artères de la mains mise en évidence par artériographie : la flèche indique une artère bouchée à travers laquelle le sang ne circule plus.
(D'après « Maladie de Buerger. Généralités» de Jean-Luc Reny. Karine Champion, Joseph Emmerich, Jean-Noël Fiessinger.)

Assez souvent, l'angiographie permet de voir des petites artères (ou artérioles) avec un aspect de spirale ou d'hélice (artères dites hélicines). Leur présence permet souvent de suspecterune maladie de Buerger, même si elles peuvent se rencontrer dans d'autres cas.

L'écho-doppler est une technique qui permet d'étudier l'écoulement du sang dans les vaisseaux et donc de repérer les zones où le sang s'écoule mal, comme là où les vaisseaux sont rétrécis. L'écho-doppler fonctionne avec des ultra-sons, comme l'échographie. C'est un examen totalement indolore.

Scanner ou IRM

Un scanner ou une IRM (imagerie par résonance magnétique) peut parfois être utilisé pour visualiser certains organes (comme le cœur) ou certains gros vaisseaux (comme l'aorte, qui est la grosse artère située à la sortie du cœur), et vérifier qu'ils ne présentent pas de lésions. Ces examens permettent alors d'écarter certaines maladies cardio-vasculaires.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La maladie de Buerger peut être confondue avec d'autres affections qui peuvent entraîner des troubles de la circulation sanguine (phénomène de Raynaud, obstruction des vaisseaux ou caillots).

En premier lieu se trouve l'athérosclérose, qui est une pathologie très fréquente liée à l'obstruction des artères suite à la formation de plaques de cholestérol sur la paroi des vaisseaux. Cependant, ce sont surtout les principales artères des membres inférieurs qui sont atteintes, et pas les petits vaisseaux des extrémités. L'artériographie et l'échographie

du cœur permettent de rechercher les lésions d'athérosclérose.

Parmi les autres affections qui peuvent être confondues avec la maladie de Buerger se trouvent certaines maladies caractérisées par une inflammation des vaisseaux (vascularites), comme la périartérite noueuse ou la maladie de Wegener. De même, certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux, sclérodermie...), certaines lésions des vaisseaux provoqués par des traumatismes répétés surtout d'ordre professionnel (ouvriers utilisant les marteaux piqueurs), certaines maladies du sang ou de la coagulation présentent parfois des symptômes similaires à ceux de la maladie de Buerger.

Enfin, le diabète, qui correspond à un taux de sucre trop élevé dans le sang, peut entraîner des plaies et des ulcères au niveau des membres, comme dans la maladie de Buerger.

Des examens sanguins permettent d'éliminer ces différentes maladies.

Dans certains cas, la maladie peut être confondue avec une particularité anatomique dans laquelle l'artère du mollet (artère poplitée) est comprimée par les muscles voisins (« artère poplitée piégée »). Cette anomalie se traduit souvent chez des personnes jeunes et sportives par une douleur due à la mauvaise circulation sanguine dans la jambe et le pied et peut les faire boiter. L'écho-Doppler et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent d'éliminer ce diagnostic.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, la maladie de Buerger ne peut pas être dépistée avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

On pense que certains gènes peuvent prédisposer à la maladie de Buerger, c'est-à-dire que les personnes qui possédent ces gènes ont plus de risques que les autres de développer la maladie. Cependant, cette maladie n'est pas transmise directement des parents aux enfants. Ce n'est donc pas une maladie génétique héréditaire à proprement parler.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont ses risques ?

Il n'existe aucun traitement permettant de guérir de la maladie de Buerger.

L'arrêt du tabac, si possible immédiatement, est la seule mesure efficace pour arrêter la progression de la maladie et éviter les amputations.

Arrêt du tabac

Cette mesure est impérative même si le malade ne fume que quelques cigarettes par jour. L'arrêt du tabac doit être complet et le plus précoce possible. Il permet, dans la majorité des cas, de diminuer les douleurs et d'arrêter la progréssion de la maladie. Les personnes

qui n'ont pas de gangrène au moment où elles arrêtent de fumer n'ont pratiquement aucun risque de subir une amputation. Au contraire, si le malade continue à fumer, le risque de gangrène, et donc d'amputation, augmente. Cela étant, il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer et l'arrêt du tabac est toujours bénéfique, quel que soit le stade de la maladie.

Il faut aussi savoir que la reprise du tabac, même après des années sans symptômes, entraîne souvent un réveil de la maladie et une nouvelle poussée évolutive.

Il semblerait que chez des personnes qui ont une prédisposition génétique, le tabac et le cannabis puissent combiner leurs effets pour provoquer une artérite ressemblant à la maladie de Buerger. En effet, certains cas d'artérite ont été décrits chez des personnes jeunes, fumant modérément du tabac et consommant régulièrement du cannabis. Dans ces cas, le sevrage du cannabis s'est montré bénéfique. Il est donc recommandé d'arrêter également la consommation de cannabis si on a une maladie de Buerger.

Soins locaux

Le traitement des plaies est indispensable dès que celles-ci apparaissent, afin de favoriser leur cicatrisation dans les meilleures conditions et d'empêcher l'infection. Les soins consistent surtout en un nettoyage des plaies, à la pose de pansements gras (ou de pansements absorbants) et éventuellement à l'excision des tissus nécrosés superficiels (c'est-à-dire au « grattage » des zones noires et sèches). Des antibiotiques peuvent également être appliqués sur les plaies. Ces soins doivent être impérativement réalisés par des personnels soignants car certains antiseptiques, tout comme les pansements « classiques » collés sur la peau, risquent d'aggraver l'état de la plaie. Il faut absolument consulter un service spécialisé et ne pas essayer de se soigner soi-même.

La protection des extrémités contre le froid et les chocs permet par ailleurs de limiter la survenue de nouvelles lésions et l'aggravation des plaies présentes.

Vasodilatateurs

Certains médicaments ayant un effet dilatateur sur les vaisseaux (vasodilatateurs) ont été utilisés avec des résultats satisfaisants chez certains malades.

L'iloprost, par exemple, est l'un des traitements ayant fait ses preuves dans la maladie de Buerger. Administré par perfusion (voie intraveineuse), il permet de réduire la douleur, il favorise la cicatrisation et stimule souvent le développement d'une circulation artérielle dans un nouveau réseau (circulation collatérale) qui contourne le vaisseau bouché et permet à l'extrémité du membre non ou mal irriguée de ne pas évoluer vers la gangrène.

L'iloprost peut entraîner certains effets indésirables, comme des maux de tête, des malaises, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), et parfois des accès de pâleur et de rougeur (flushs) gênants pour les malades. De plus, la contrainte liée au mode d'administration (perfusions à l'hôpital pendant plusieurs jours) est importante.

Autres médicaments

Des médicaments limitant l'agrégation des plaquettes sont parfois prescrits. L'agrégation des plaquettes est la première étape de la formation des caillots sanguins : il s'agit de la formation d'amas de plaquettes, éléments du sang responsables de la coagulation. Parmi ces « antiagrégants plaquettaires », l'aspirine est parfois employée. En cas de caillot, des anticoagulants comme l'héparine qui permettent de fluidifier le sang, peuvent être recommandés.

Par ailleurs, de nombreux autres types de médicaments (médicaments hypotenseurs, corticoïdes, immunosuppresseurs - qui agissent sur le système immunitaire -,...) sont réguliè-

rement testés, sans qu'aucun n'ait fait la preuve de son efficacité.

En cas de thromboses veineuses superficielles (petites boules douloureuses le long des veines), l'application d'une pommade anti-inflammatoire (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peut être bénéfique.

Dans certains cas d'ulcères graves, l'injection, directement dans l'artère malade, de streptokinase ou d'urokinase, une substance qui entraîne la destruction du caillot, permet d'éviter certaines amputations, mais l'efficacité de ce traitement dans la maladie de Buerger n'est pas clairement établie.

Traitement chirurgical

Dans certains cas, un pontage distal peut être réalisé. Cette intervention consiste à contourner le vaisseau qui ne laisse plus ou mal passer le sang, par le biais d'un tube synthétique ou plus souvent d'un fragment de veine. Le pontage permet de restaurer une circulation normale, mais en cas de maladie de Buerger, comme de nombreux vaisseaux sont souvent atteints en même temps, l'opération est rarement possible. Elle est parfois tentée en dernier recours pour sauver un membre de l'amputation. Malheureusement, il y a de gros risques dque la maladie réapparaisse avec de nouvelles obstructions.

Enfin, une autre intervention chirurgicale est parfois utile quand il existe des douleurs rebelles persistantes. Il s'agit de la sympathectomie lombaire, qui consiste à sectionner les nerfs responsables de la contraction des vaisseaux de la jambe. Ceci permet de garder ces vaisseaux dilatés en permanence, ce qui réduit les douleurs et les troubles au niveau de la peau (plaies). Cependant, cette intervention simple et rapide est de moins en moins pratiquée. En effet, son efficacité pour éviter les amputations n'est pas prouvée. Elle peut entraîner quelques effets indésirables comme des douleurs dans les jambes durant quelques semaines après l'opération. Chez les hommes, des troubles de l'éjaculation peuvent apparaître, ce qui est souvent mal vécu et doit être discuté au préalable avec le chirurgien.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Lorsque les ulcères se sont aggravés et qu'une gangrène s'est développée, une amputation est indispensable pour éviter que l'infection ne se propage. Le chirurgien cherche alors à amputer la zone la plus petite possible tout en enlevant l'ensemble des parties mal irriguées pour permettre une bonne cicatrisation. Selon la gravité de la gangrène, l'amputation peut concerner une phalange ou l'intégralité d'un doigt ou d'un orteil, voire la main, le pied et, exceptionnellement, le membre entier.

La cicatrisation est surveillée, notamment pour éviter la survenue de plaies.

Après l'opération, une rééducation est parfois indispensable pour mettre en place une prothèse adaptée.

Dans certains cas, après l'amputation, des sensations souvent douloureuses sont ressentis au niveau du membre absent. Il s'agit des « douleurs fantômes ». Leur évolution est variable : elles peuvent disparaître une quinzaine de jours après l'intervention ou parfois durer des années. Elles pourraient être liées à la mémoire de douleurs dans le membre avant son amputation.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

L'arrêt du tabac permet de limiter l'aggravation de la maladie et de prévenir les amputa-

tions, surtout s'il a lieu dès le diagnostic, avant l'apparition des complications. Cependant, ce n'est pas une étape facile car le manque de nicotine peut entraîner un stress, une irritabilité, voire une déprime, s'ajoutant à l'angoisse provoquée par la maladie elle-même. Les patchs à la nicotine ne sont pas contre-indiqués dans la maladie de Buerger et doivent être utilisés.

Une amputation, si elle est nécessaire, peut avoir des conséquences importantes sur l'autonomie de la personne et donc sur son emploi, sa vie quotidienne, son image, sa sexualité...

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le besoin d'un soutien psychologique est souvent nécessaire chez les personnes atteintes de la maladie de Buerger. Bien souvent, le diagnostic est posé après une longue période d'errance diagnostique, très éprouvante pour le malade, parfois source d'isolement et de dépression. Au moment du diagnostic, une prise en charge psychologique peut être utile pour aider les malades à arrêter de fumer, à gérer leur anxiété et à faire face à la maladie.

Lorsqu'une amputation n'a pas pu être évitée, le malade peut se sentir fragilisé et doit construire une nouvelle image corporelle : une aide psychologique est souvent indispensable pour surmonter ce qui est, la plupart du temps, vécu comme un drame et pour faire le « deuil » du membre (ou du fragment de membre) amputé.

En même temps, les relations (familiales ou de couple) peuvent être perturbées. L'aide psychologique peut également être utile pour les proches qui accompagnent et assistent le malade.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Arrêter de fumer est la seule mesure vraiment primordiale. Il est conseillé également d'éviter le tabagisme passif, c'est-à-dire de se trouver en présence de personnes qui fument, surtout dans un espace fermé. D'autres mesures peuvent être recommandées, notamment pour éviter d'aggraver les troubles de la circulation et de se faire des plaies (surtout aux pieds) :

- Eviter de croiser les jambes, de rester debout ou assis trop longtemps ;

- En l'absence de plaie ou d'ulcère, marcher tous les jours (une heure environ) ;

- Veiller à se protéger les mains et les pieds des chocs ou du froid (port de gants, de chaussures confortables ne faisant pas d'ampoules, limage d'ongles régulier...) ;

- Ne pas hésiter à consulter pour toute lésion des extrémités, si minime soit elle.

Enfin, adopter une bonne hygiène de vie permet de limiter les risques de développer d'autres pathologies (diabète, hypercholestérolémie) qui elles aussi provoquent des atteintes des artères (artériopathie).

Comment se faire suivre ?

Le suivi est assuré dans les consultations spécialisées en maladies vasculaires rares ou en vascularites. Un chirurgien vasculaire peut intervenir de façon ponctuelle pour opérer si nécessaire.

Il est vivement conseillé de s'adresser à une consultation de tabacologie où tous les moyens disponibles pour aider à l'arrêt du tabac peuvent être mis en œuvre (patch, chewing-gum,

mais également thérapie cognitivo-comportementale, groupes de parole...).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est capital d'informer l'équipe soignante du diagnostic de maladie de Buerger. Si une atteinte inhabituelle existe (digestive, respiratoire...), il est impératif que le personnel soignant le sache. Tout traitement en cours doit être clairement mentionné ainsi que la dose (surtout pour l'aspirine ou tout autre antiagrégant plaquettaire, héparine, anticoagulant...) notamment si une intervention chirurgicale, urgente ou non, doit être réalisée. Cela permet aussi d'éviter toute prescription incompatible ou tout surdosage.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Le tabagisme est le seul facteur déclenchant parfaitement identifié. Cesser de fumer est donc la seule prévention possible pour la maladie de Buerger.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, sportive ?

Les conséquences de la maladie de Buerger sont diffèrente d'un cas à l'autre. Elles dépendent du nombre et de la localisation des vaisseaux touchés par la maladie. Elles dépendent également de la précocité de l'arrêt du tabac par rapport au stade d'évolution de la maladie.

Comme toutes les maladies chroniques où des douleurs, parfois très violentes, sont présentes, la maladie de Buerger peut perturber la vie familiale et être source d'anxiété chez le malade et ses proches. Les douleurs sont parfois insupportables, nécessitant hospitalisations et arrêts de travail.

De plus, il est parfois difficile de supporter la pression de ses proches en ce qui concerne la nécessité d'arrêter de fumer, acte déjà éprouvant en soi. Il faut également, dans quelques cas, faire face à des discours moralisateurs sur la cigarette qui viennent parfois s'ajouter au mal-être et au sentiment de culpabilité. Dans d'autres cas, le fait d'être entouré de personnes fumeuses n'aide pas à arrêter soi-même. Le moral est donc souvent affecté profondément par cette maladie, et certains malades présentent même des signes de dépression.

Mais c'est surtout en cas d'amputation importante (pied par exemple) que le retentissement est majeur, à cause du handicap qui en découle. L'amputation d'un doigt ou d'un orteil ne doit pas pour autant être minimisée, car elle a souvent un important retentissement psychologique. Dans tous les cas, une amputation est un acte bouleversant, traumatisant par son caractère irréversible et mutilant. Sur le plan psychologique, l'amputation est aussi difficile à surmonter pour l'entourage, qui doit faire face au déni, à l'agressivité, ou encore à l'abattement de la personne amputée. Il ne faut pas hésiter à avoir recours à l'aide d'un psychologue lors de cette épreuve.

L'amputation peut aussi avoir des conséquences sur la vie familiale aussi bien que sur la vie professionnelle et sociale. La réorientation professionnelle, surtout dans les professions manuelles, reste fréquente et peut s'accompagner de problèmes financiers. L'aménagement du véhicule ou du logement est parfois nécessaire en cas d'amputation de membre.

Néanmoins, ces conséquences sont actuellement moindres grâce à l'amélioration de la fonctionnalité et de la légèreté des prothèses, de plus en plus adaptées et perfectionnées. L'autonomie est le plus souvent préservée et, la prise en charge de la maladie étant aujourd'hui plus précoce et plus efficace (avec aide à l'arrêt du tabac), les amputations majeures peuvent généralement être évitées.

Grossesse

La maladie de Buerger pouvant toucher des femmes en âge d'avoir des enfants, la question de la grossesse peut se poser. Peu d'études ont été menées sur la question, mais il ne semble pas que la maladie s'aggrave pendant la grossesse. Une surveillance particulière reste requise par un spécialiste de cette maladie, et il est nécessaire de discuter de tout désir de grossesse avec son médecin pour mettre en place un suivi adapté.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche est essentiellement orientée vers l'identification des facteurs qui entrent en jeu dans l'apparition de la maladie de Buerger (outre le tabac) et vers la compréhension des mécanismes par lesquels ils entraînent la maladie. Les chercheurs tentent également d'identifier les médicaments qui pourraient limiter les complications, comme les anti-TNF (médicaments actifs sur d'autres maladies auto-immunes). La thérapie génique a été tentée sur quelques malades, avec des résultats prometteurs. Elle consiste à injecter dans le muscle de la jambe un gène qui induit la fabrication de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), substance qui stimule la croissance des vaisseaux sanguins. Les résultats doivent être confirmés sur un plus grand nombre de personnes mais ce traitement semble favoriser la cicatrisation des ulcères et diminuer la douleur. La thérapie cellulaire, qui utilise certaines cellules de la moelle osseuse (mononucléées), a également été utilisée chez quelques patients.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, la maladie de Buerger fait partie des 30 affections longue durée (ALD) qui donnent droit à l'exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire au remboursement à 100 % par la caisse de sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie.

Les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH (maison départementale des personnes handicapées). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut leur être allouée. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, ce qui peut se produire dans certains cas d'amputation, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible », permettant de passer en priorité dans les files d'attente, et le macaron, permettant de se

garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus, en fonction de l'état de la personne atteinte. Une demande d'aide à domicile peut également être faite si nécessaire, sur prescription du médecin, auprès de la mairie ou d'une association de malades.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Jean-Noël Fiessinger

Service de médecine vasculaire et hypertension artérielle
CHU Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Professeur Joseph Emmerich

Service de médecine vasculaire
CHU Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Association Internationale Maladie de Buerger

La maladie de Darier

La maladie de Darier-White
Dyskératose folliculaire

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Darier. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Darier ?

La maladie de Darier est une maladie rare et héréditaire de la peau. Elle évolue au long cours (maladie chronique) et par poussées.

Elle se manifeste par des papules sèches (petites lésions de la peau en relief, bien limitées et solides) sèches, qui atteignent habituellement la face, les tempes, les faces latérales du cou, le cuir chevelu, le tronc, les flancs, les grands plis (à l'aine et aux aisselles) et les extrémités. Le regroupement des papules entraîne la formation de « nappes » épaisses, verruqueuses et brunâtres, pouvant dégager une odeur nauséabonde.

On parle également de maladie de Darier-White ou de dyskératose folliculaire.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie de Darier ?

Une à deux personnes sur 100 000 sont atteintes de cette maladie. Il s'agit donc d'une maladie rare.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie de Darier débute habituellement autour ou après la puberté, dans la 2ème ou la 3ème décennie. Elle est présente partout dans le monde.

A quoi est-elle due ?

La maladie de Darier est due à une anomalie génétique de l'adhérence entre elles des cellules de la peau (cohésion des cellules). Le gène en cause se nomme *ATP2A* et il est localisé sur le bras long du chromosome 12 dans la région 12q23-q24.1. Ce gène code pour une protéine qui est une pompe à calcium. Le calcium semblerait donc impliqué dans le processus de cohésion des cellules de la peau.

Est-elle contagieuse ?

La maladie de Darier n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Darier se manifeste par des papules de couleur brun-jaune recouvertes d'une croûte grisâtre. Le regroupement de ces papules aboutit à la formation de «nappes» épaisses avec des fissures, pouvant entraîner des suintements fétides. Une démangeaison (prurit) est souvent présente. Par ailleurs, les lésions peuvent se compliquer de surinfections bactériennes ou herpétiques.

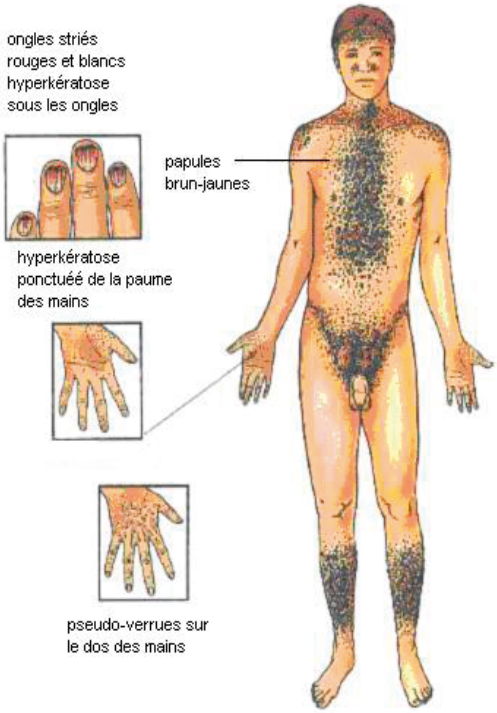
Les lésions cutanées se situent principalement dans les zones où il y a production de sébum (zones séborrhéiques) du visage, aux tempes, aux faces latérales du cou, au cuir chevelu, au tronc, aux flancs, aux grands plis (à l'aine et aux aisselles) (Voir figure). L'atteinte est souvent symétrique.

L'atteinte des extrémités est un signe caractéristique de la maladie de Darier : elle se manifeste par la présence de papules de même couleur que la peau ayant un aspect de verrues planes sur le dos des mains. Un épaississement de la couche superficielle (cornée) de la peau (hyperkératose) ponctuée de minuscules puits est également observée sur les paumes de mains et les plantes de pieds.

Les atteintes des ongles sont également caractéristiques. Les ongles sont larges et présentent une alternance de bandes rouges et blanches. Le bord libre de l'ongle est souvent encoché et on note un épaississement de la peau sous les ongles.

Les muqueuses peuvent également être touchées dans environ 15 % des cas, notamment les muqueuses buccale, de l'oesophage et ano-génitales. Les papules sont alors blanchâtres.

Des formes cliniques moins caractéristiques sont rarement observées. Elles se distinguent par une localisation différente des lésions : atteinte linéaire, unilatérale ou localisée (par exemple uniquement aux ongles et aux mains) ; ou par des lésions d'aspect différent : formes



vésiculeuses ou vésiculo-bulleuses, plaques saillantes de surface irrégulière en particulier dans le pli derrière l'oreille.

Par ailleurs, l'association avec d'autres manifestations notamment neurologiques et psychiatriques (telles que la psychose maniacodépressive) a également été rapportée.

Quelle est son évolution ?

La maladie de Darier évolue dans le temps et par poussées.

Les poussées sont souvent déclenchées par la chaleur, la transpiration et l'exposition au soleil. Elles peuvent également être provoquées par les anesthésiques généraux et plus rarement par les règles ou la grossesse.

Les principales complications observées dans cette maladie sont les surinfections bactériennes, dues à des champignons (fongiques) ou virales.

Le pronostic est variable d'une personne à l'autre. Il dépend de l'importance de l'atteinte, de la durée de la maladie et des risques de surinfection. La maladie de Darier ne retentit pas sur l'espérance de vie.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la maladie de Darier se fait par un examen clinique de la personne atteinte. Les signes de la maladie sont en effet caractéristiques. Cet examen doit toujours être confirmé par un examen des tissus (examen histologique) suite à une biopsie de peau.

La biopsie de peau consiste en un prélèvement d'un petit fragment de peau (0,5 cm en moyenne) réalisé avec un bistouri et sous anesthésie locale. Ce fragment est ensuite analysé. Cet examen permet de mettre en évidence les signes spécifiques d'un défaut de cohésion des cellules de la peau.

Le diagnostic par la biologie moléculaire (par recherche du gène) n'est pas indiqué dans la maladie de Darier car les examens clinique et histologique sont suffisants pour poser le diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La maladie de Darier peut être confondue avec la maladie de Hailey-Hailey car l'étude microscopique des tissus (examen histologique) montre des anomalies proches pour ces deux pathologies. Cependant, l'atteinte des plis (aisselles, plis de l'aine, cou) avec des fissures profondes (rhagades) est au devant de la scène dans la maladie de Hailey-Hailey. Inversement, les ongles ne sont pas atteints dans la maladie de Hailey-Hailey.

D'autres maladies, comme la dermatose acantholytique transitoire de Grover, le pemphigus et le dyskératome verruqueux présentent une anomalie proche histologiquement mais les manifestations cliniques sont différentes.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie de Darier est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants, quelque soit leur sexe.

Une personne porteuse du gène muté développera obligatoirement la maladie (pénétrance complète), à un âge variable et parfois tardif ; cependant, 75% des personnes ont déjà développé la maladie à 20 ans. La maladie est d'expression variable ce qui signifie que les symptômes sont différents d'un malade à l'autre, même à l'intérieur d'une famille.

Environ un tiers des cas apparaissent dans une famille pour la première fois (cas sporadiques dus à une mutation nouvelle). Le risque de transmettre la maladie à ses enfants pour les cas sporadiques est le même que dans les formes familiales.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal est possible techniquement par la biologie moléculaire, mais il n'est pas réalisé en pratique car il n'est pas possible de connaître à l'avance la gravité de la maladie, et le handicap est jugé trop modéré pour justifier un diagnostic prénatal.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe malheureusement pas de traitement curatif de cette maladie à l'heure actuelle. Les traitements existants ont pour but de traiter les lésions cutanées et prévenir les infections. Ils dépendent de la sévérité de l'atteinte.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ? Quels bénéfices attendre des traitements ? Quels sont leurs risques ?

Le traitement de base de la maladie de Darier consiste en l'administration de rétinoïdes (acitrétine, isotrétinoïde). Il s'agit du traitement le plus efficace à l'heure actuelle. Cependant les rétinoïdes sont responsables d'effets secondaires et ne sont pas toujours bien supportés. Ils ne sont donc prescrits que dans les formes étendues et sévères, en cas d'échec des traitements locaux et la prescription est généralement limitée aux poussées ou à la période de l'été. Ils sont formellement contre-indiqués en cas de grossesse car ils peuvent provoquer des malformations foetales. Une contraception est donc obligatoire pendant le traitement. Une surveillance du cholestérol, des triglycérides et de la fonction hépatique, ainsi qu'un bilan osseux doivent également être effectués pendant le traitement.

Pour les formes légères ou localisées, il est important d'appliquer certaines règles d'hygiène de vie.

Il faut notamment éviter le plus possible le soleil, la chaleur et la l'humidité de la peau qui sont des facteurs déclenchants.

On propose également l'application d'antiseptiques, de crèmes très hydratantes ou de traitement locaux kératolytiques (substances qui dissolvent la kératine) à base d'urée. Les rétinoïdes sous formes de crème peuvent également être utilisés.

Dans les formes compliquées et notamment en cas de surinfection, on propose des soins antiseptiques et des antibiotiques par voie générale s'il y a une surinfection bactérienne, ou de l'aciclovir en cas de surinfection au virus de l'herpès.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

Il existe des traitements plus « lourds » tels que la dermabraison (« destruction » de l'épiderme par une meule abrasive), les lasers ou une chirurgie locale (résection ou exérèse) avec suture ou greffe de peau. Ces traitements n'empêchent cependant pas les récidives au long terme.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

En fonction de la sévérité, cette maladie peut avoir un fort retentissement psycho-social; un suivi psychologique peut donc être souhaitable pour certaines personnes.

Quels sont les changements de mode de vie qui peuvent influencer les symptômes de la maladie ?

Il est important d'éviter, dans la mesure du possible, l'exposition au soleil, à la chaleur et à l'humidité (source de macération). Les vêtements non occlusifs et écrans totaux sont donc un moyen utile de se protéger.

Comment se faire suivre ?

En allant consulter un médecin dermatologue, spécialisé dans ce type de pathologie. Vous trouverez les adresses des consultations spécialisées en dans les maladies de la peau d'origine génétique sur le site Orphanet (http://www.orpha.net).

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le caractère chronique de la maladie, le préjudice esthétique et les éventuelles odeurs peuvent fortement retentir sur la vie sociale.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des recherches sont effectuées pour essayer de comprendre les mécanismes de la maladie dans les formes associées à des troubles neurologiques.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'association se consacrant spécifiquement à la maladie de Darier, en France.

Cependant, Orphanet en partenariat avec « Maladies Rares Info Services » propose un service de mise en contact avec des malades « isolés » souffrant de la même pathologie. Ce service a été validé par la CNIL (Commission Informatique et Libertés) et est entièrement anonyme. Il est accessible par Internet (en allant sur le site Orphanet www.orpha.net) ou en téléphonant à « Maladies Rares Info Services ».

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 08 10 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Claudine Blanchet-Bardon
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Louis - Paris

Fédération Française de la Peau

Association Lupus Plus

Association Française des Conseillers en Génétique

La maladie de Horton

Artérite temporale
Artérite à cellules géantes

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Horton. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Horton ?

La maladie de Horton est une artérite inflammatoire, c'est-à-dire une inflammation de la paroi des artères (vaisseaux qui conduisent le sang du cœur vers les organes), survenant la plupart du temps chez les personnes âgées. Elle atteint particulièrement les artères temporales, qui sont les artères situées sur chaque tempe au niveau de la racine des cheveux. Pour cette raison, la maladie de Horton est aussi appelée artérite temporale ou encore artérie à cellules géantes, même si d'autres artères peuvent être touchées. Les symptômes principaux de la maladie incluent des maux de tête, une perte de poids, des douleurs et des difficultés lors de la mastication (claudication des mâchoires). Il existe un risque important de troubles visuels, la perte de la vision constituant le risque majeur de la maladie.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ? Est-elle présente partout ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est estimée à 1 sur 11 000 dans l'ensemble de la population. Cependant, la maladie devient beaucoup plus fréquente chez les plus de 50 ans : la prévalence est d'environ 1 sur 1000 pour les 60-69 ans et va jusqu'à 1 sur 120 chez les plus de 80 ans. La maladie n'est donc pas rare chez les personnes âgées.

Qui peut en être atteint ?

La maladie de Horton touche généralement les personnes de plus de 50 ans, avec un pic de fréquence vers 75-80 ans. De rares cas de personnes ayant développé la maladie vers 40 ans ont cependant été rapportés. Par ailleurs, cette maladie atteint les femmes de manière prépondérante (2/3 des cas).

Est-elle présente partout dans le monde ?

La maladie de Horton touche plus spécifiquement les populations d'origine européenne. Les Scandinaves sont presque deux fois plus touchés que les autres, alors que les personnes d'origine africaine le sont rarement.

A quoi est-elle due ?

La cause exacte de l'artérite temporale est inconnue. Il s'agit très probablement d'une maladie liée à des mécanismes auto-immuns, c'est-à-dire à un dérèglement du système de défense de l'organisme (le système immunitaire). Normalement, celui-ci ne s'attaque qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus...), mais dans le cas d'une maladie auto-immune, il se retourne contre les propres cellules de l'organisme et les attaque comme si elles lui étaient étrangères.

Cette hypothèse est appuyée par la présence dans les parois des artères atteintes de cellules immunitaires en grand nombre, telles que les lymphocytes, les macrophages et les « cellules géantes » (d'où le troisième nom de la maladie : artérite à cellules géantes).

On ne sait pas encore pour quelle raison les défenses immunitaires se dérèglent, mais plusieurs facteurs (environnementaux, infectieux et génétiques) sont probablement en cause.

Il est vraisemblable que la maladie soit provoquée par l'association d'une prédisposition génétique et d'un facteur déclenchant encore inconnu. En effet, certaines personnes semblent avoir une prédisposition génétique, c'est-à-dire qu'elles auraient des gènes qui les rendent plus vulnérables et plus à même de déclencher la maladie.

Est-elle contagieuse ?

La maladie de Horton n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les premiers symptômes de la maladie sont assez généraux, ressemblant à ceux de la grippe : amaigrissement, fatigue et fièvre (dans 50 % des cas). Parfois, seule la fièvre est présente.

Peu à peu, les symptômes de l'artérite temporale apparaissent, et notamment d'importants maux de tête (céphalées) au niveau des tempes, du front, et de la nuque (région cervicale). Ces douleurs peuvent aussi être diffuses, et elles sont souvent accompagnées d'une hypersensibilité du cuir chevelu qui peut être douloureux dès qu'on le touche.

L'une des artères temporales ou les deux sont souvent visibles et enflées, douloureuses, parfois dures et ne « battent » plus (le pouls n'y est pas palpable). La maladie se manifeste également dans plus de la moitié des cas par une faiblesse douloureuse dans les muscles de la mâchoire lors de la mastication (on parle de « claudication des mâchoires »).

Artère temporale gonflée et visible.
http://www.perret-optic.ch/optometrie/symptomes_diagnostiques/symptomes/opto_symhead_f.htm

Près d'un tiers des patients souffre également de troubles visuels (dus au rétrécissement et à l'inflammation des principales artères irriguant l'œil) allant d'un dédoublement de la vision, d'un flou visuel ou encore de la chute de la paupière supérieure (ptosis) à la perte brutale, partielle ou totale, de la vision d'un oeil.

Le risque majeur de l'artérite temporale est la cécité (perte totale de la vision), qui peut survenir (dans 10% des cas environ) si un traitement n'est pas mis en place rapidement. Assez rarement, la perte de la vision d'un œil ou des deux est le premier symptôme de la maladie de Horton, et les lésions sont alors souvent irréversibles.

Cependant, la maladie de Horton pouvant toucher tous les vaisseaux sanguins (pas seulement les artères temporales), les manifestations peuvent être très diverses : douleurs articulaires, atteinte des poumons, manifestations neurologiques ou psychiatriques, etc.

Ainsi, des douleurs articulaires sont présentes chez plus de la moitié des personnes atteintes. Dans la plupart des cas, ces douleurs sont celles de la pseudo-polyarthrite rhizomélique, maladie inflammatoire étroitement associée à l'artérite temporale, à tel point que certains experts pensent qu'il s'agit de deux expressions d'une même pathologie. La pseudo-polyarthrite rhizomélique se traduit par des douleurs au niveau des épaules et du bassin (les « ceintures ») et de la nuque. Ces articulations sont raides, surtout au réveil. Inversement, 15 à 25 % des personnes atteintes de pseudo-polyarthrite rhizomélique finissent par développer une artérite temporale.

Enfin, l'artérite temporale peut parfois se manifester par des signes neurologiques, psychiatriques, respiratoires ou dermatologiques. Il semblerait notamment que de nombreux malades montrent des signes de dépression. Plus rarement la maladie de Horton peut toucher les poumons avec l'apparition d'une toux sèche (5 à 10 % des cas).

Les symptômes dermatologiques sont rares, la nécrose du visage (dévitalisation du cuir chevelu, de la langue ou des lèvres) étant exceptionnelle.

Comment expliquer les symptômes ?

L'artérite à cellules géantes touche le plus souvent les ramifications de l'artère carotide externe (artère principale de la tête qui se trouve au niveau du cou) et particulièrement les artères du crâne. L'état inflammatoire de ces artères les rend sensibles, voire douloureuses, et provoque des maux de tête.

Au microscope, on remarque que les parois des artères faisant l'objet d'une inflammation sont infiltrées par de grandes cellules immunitaires appelées cellules géantes. Il existe également un épaississement ou un gonflement de la paroi, qui entraîne le rétrécissement

voire l'obstruction du vaisseau. Ainsi, le passage du sang est ralenti ou gêné à certains endroits de l'artère, ce qui l'empêche d'apporter aux tissus de l'oxygène et des nutriments en quantité suffisante. Les manifestations observées dans les différents organes sont le résultat de ce manque d'oxygène secondaire au rétrécissement des vaisseaux. Au niveau des muscles de la mâchoire par exemple, le manque d'oxygène rend la mastication difficile et douloureuse.

Quant aux troubles visuels éventuels, ils résultent du fait que le nerf optique (conduisant les informations visuelles de l'œil au cerveau) cesse d'être irrigué par les vaisseaux atteints par l'artérite. Cette mauvaise vascularisation peut évoluer petit à petit vers l'atrophie, c'est-à-dire la mort du nerf optique et la perte de la vision.

Quelle est son évolution ?

Si un traitement est mis en place dès que le diagnostic est évoqué, les symptômes diminuent rapidement mais le traitement doit être poursuivi pendant environ deux ans, les rechutes étant fréquentes. La mise en place du traitement en urgence (par des corticoïdes) permet le plus souvent d'éviter la perte de l'acuité visuelle.

En revanche, en l'absence de traitement ou dans certaines formes sévères, le risque de perte de vision (cécité) d'un œil ou des deux yeux est élevé. Si ces complications oculaires peuvent apparaître brutalement (chute brutale de l'acuité visuelle), il existe le plus souvent des signes d'alerte comme une vision double ou floue, une paralysie des yeux ou l'impossibilité de relever totalement ses paupières. Une fois installée, la perte de la vision est irréversible.

Comme toutes les artères peuvent être touchées, et notamment celles qui irriguent le cœur et le cerveau, il peut y avoir un risque de crise cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral (certaines zones du cerveau sont privées d'oxygène avec des conséquences graves, comme une paralysie, une perte de la parole...). Cependant, ces complications sont très rares.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Si certains signes sont très évocateurs de la maladie de Horton (claudication des mâchoires, gonflement des artères temporales), il arrive qu'au début de la maladie, les signes soient peu spécifiques (fièvre, maux de tête) et que le médecin doive rechercher d'autres informations pour faire le diagnostic.

Dans 95 % des cas, il existe chez les malades des symptômes traduisant l'inflammation mis en évidence par des analyses sanguines.

Ces analyses permettent d'évaluer d'une part la vitesse de sédimentation, et d'autre part le taux de protéines traduisant l'inflammation (protéines particulières comme la CRP par exemple). La vitesse de sédimentation permet de mesurer, dans un tube gradué, la vitesse à laquelle sédimentent (tombent librement) les éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Dans le cas de la maladie de Horton, elle est élevée, tout comme le taux de CRP, ce qui témoigne de l'inflammation.

Afin de confirmer le diagnostic d'artérite temporale, le médecin procède ensuite à une biopsie (prélèvement d'un échantillon) de l'artère temporale. Dans 56 à 83 % des cas, cette

biopsie met en évidence l'infiltration de la paroi artérielle par des cellules inflammatoires caractéristiques (notamment les cellules géantes). Lorsqu'on ne retrouve pas cette infiltration, on ne peut pas pour autant éliminer le diagnostic. En effet, la maladie ne touche les artères qu'à certains endroits, et il se peut que l'examen ait porté sur un fragment de l'artère non malade.

Dans ce cas, si l'ensemble des symptômes fait tout de même penser à une maladie de Horton, le médecin peut décider de prescrire le traitement à titre préventif, pour éviter la cécité.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Etant donné que les signes de la maladie sont assez généraux, un des risques principaux est de confondre l'artérite temporale avec une simple migraine. Or, la maladie de Horton peut conduire rapidement à la cécité : elle est donc à prendre en charge sérieusement.

L'artérite temporale peut également être confondue avec d'autres vascularites (maladies inflammatoires des vaisseaux sanguins), parmi lesquelles la maladie de Takayasu, la périartérite noueuse, ou encore la granulomatose de Wegener. En effet, toutes ces vascularites peuvent toucher les artères temporales.

L'âge de début, l'ensemble des manifestations, les examens sanguins et la biopsie permettent en général de distinguer la maladie de Horton des autres vascularites. Ainsi, dans environ 2% des cas, la biopsie d'artère temporale permet le diagnostic d'une autre vascularite.

L'atteinte articulaire qui survient chez certaines personnes atteintes d'artérite temporale peut éventuellement faire penser à une maladie rhumatismale comme la polyarthrite rhumatoïde, qui se distingue elle aussi par des analyses de sang.

Enfin, un des signes de la maladie de Horton étant les maux de tête persistants, d'autres maladies provoquant des céphalées peuvent être évoquées par le médecin, et notamment l'algie vasculaire de la face et la névralgie du trijumeau. Là encore, la biopsie ou les analyses de sang peuvent faire la différence.

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Généralement, les analyses de sang et la biopsie suffisent à faire le diagnostic de la maladie de Horton. D'autres examens (recherche d'anticorps, scanner...) sont avant tout destinés à éliminer d'autres causes de maux de tête ou de syndromes inflammatoires inexpliqués survenant après 50-60 ans.

Cependant, l'examen des artères temporales par échographie-Doppler peut éventuellement être utilisé. C'est un examen indolore utilisant les ultrasons pour mesurer le flux sanguin dans les artères, analyser leurs structures et les éventuels rétrécissements. A terme, il remplacera peut être la biopsie puisqu'il ne nécessite aucun prélèvement.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, on ne peut pas dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission ?

La maladie de Horton n'est pas une maladie héréditaire, il n'y a donc pas de risque de transmission aux autres membres de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour la maladie de Horton ?

Le seul traitement efficace dans la maladie de Horton est une corticothérapie, c'est-à-dire l'administration de corticoïdes (ou corticostéroïdes), qui sont des anti-inflammatoires dits « stéroïdiens » tels que la prednisone. Il est d'ailleurs souhaitable de commencer ce traitement avant même la biopsie de l'artère temporale, dès qu'il y a un soupçon de maladie de Horton, en prévention d'une éventuelle cécité.

Même si les symptômes régressent très vite après le début du traitement, la corticothérapie doit être maintenue pendant au moins 18 mois, parfois plusieurs années. Le traitement « d'attaque » initial (doses élevées de corticostéroïdes) dure quelques semaines, jusqu'à ce que les analyses de laboratoire reviennent à la normale. Ensuite, les doses sont progressivement diminuées.

En cas de signes d'alerte visuels, une corticothérapie initiale plus forte est mise en place.

Certains médecins recommandent par ailleurs d'ajouter un traitement anticoagulant (comme l'aspirine) en début de traitement pour diminuer les risques de formation de caillots sanguins (thrombose) dans les artères atteintes.

Notons que le traitement est le même pour les personnes atteintes de pseudo-polyarthrite rhizomélique, ce qui permet, en cas d'apparition concomitante d'artérite temporale, de prévenir l'atteinte visuelle.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

La corticothérapie est le traitement de référence de la maladie de Horton et le seul à montrer de l'efficacité. L'utilisation d'un deuxième médicament en association avec la corticothérapie peut éventuellement permettre de traiter les rares formes qui ne répondent pas assez bien aux corticoïdes. Cela peut aussi permettre de diminuer la corticodépendance, c'est-à-dire la réapparition des symptômes lors de la diminution des doses de corticoïdes, et d'améliorer la tolérance.

Certains immunosuppresseurs (méthotrexate surtout, azathioprine, cyclophosphamide) et des antipaludéens de synthèse ont montré une efficacité plus ou moins importante dans la maladie de Horton, mais les études et le recul manquent pour évaluer leur intérêt réel.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

La corticothérapie est très efficace. Généralement, les malades notent une amélioration spectaculaire des symptômes (douleurs et fièvre), parfois en quelques heures. L'état général s'améliore en quelques jours et le syndrome inflammatoire disparaît en quelques semaines.

De plus, le traitement permet de prévenir efficacement la dégradation de la vision.

Très rarement, une corticothérapie intensive associée à des anticoagulants permet de récupérer un peu la vision si elle a été dégradée. Mais dans la grande majorité des cas, les pertes visuelles sont définitives.

Par ailleurs, si les effets des médicaments se font sentir rapidement, il est important de garder à l'esprit qu'une corticothérapie prolongée est nécessaire pour éviter les rechutes.

Quels sont les risques des traitements ?

Les corticoïdes sont très efficaces, mais leur administration prolongée est responsable de nombreux effets secondaires chez beaucoup de malades : le traitement doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et ne doit jamais être interrompu subitement. Parmi les effets secondaires, on trouve une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une ostéoporose (une déminéralisation des os), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et commenceront à s'estomper quand les doses seront diminuées. Toutefois, il est important de noter que le médecin adaptera les doses à chaque cas afin d'obtenir le plus grand bénéfice tout en limitant au maximum les effets indésirables. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix.

Cependant, une autre difficulté du traitement est la corticodépendance, qui se manifeste par la réapparition des symptômes lors de la diminution de la dose de corticoïdes administrée.

Ceci impose parfois de maintenir une dose assez élevée de corticoïdes pour empêcher les rechutes.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Le traitement aux glucocorticoïdes a de nombreux effets secondaires et influe sur le physique mais aussi sur le psychique. La vigilance peut donc être diminuée, l'humeur et le comportement légèrement modifiés. Par ailleurs, afin de contrer la prise de poids rapide, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sels (à cause de la rétention d'eau), et ce pendant toute la durée du traitement.

Après l'arrêt de la corticothérapie, les effets secondaires cessent, mais un état dépressif peut s'installer.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Dans la majorité des cas, lorsque la vision est épargnée, les effets spectaculaires du traitement rassurent le malade. Cependant, chacun réagit différemment face à la maladie, et le traitement pouvant être assez lourd, un soutien psychologique peut être utile.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Les pertes de vision sont imprévisibles, souvent extrêmement brutales : il faut donc respecter les recommandations du médecin et ne pas arrêter son traitement même si les symptômes semblent disparaître. Il faut également se plier au régime qu'impose la corticothérapie.

Par ailleurs, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer, car le tabac risque d'accentuer les troubles vasculaires.

Comment se faire suivre ?

Le suivi se fait dans des consultations spécialisées dans les vascularites (leurs coordonnées se trouvent sur le site Orphanet : www.orphanet.fr).

Dès que le diagnostic est posé ou même suspecté, le traitement est mis en place. Un suivi attentif doit être instauré, pour vérifier que les symptômes régressent, mais aussi pour s'assurer que le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de rechute. Il est important de surveiller le syndrome inflammatoire et l'apparition d'éventuelles complications dues au traitement par des prises de sang régulières. De même, il est important de surveiller la pression artérielle au moins une fois par mois.

En ce qui concerne les personnes atteintes de pseudo-polyarthrite rhizomélique, susceptibles de développer une artérite temporale, un examen permettant de rechercher les signes de maladie de Horton à chaque consultation sera réalisé.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses. En cas de troubles visuels soudains, il est évidemment indispensable de signaler le diagnostic d'artérite temporale.

Peut-on prévenir cette maladie ?

A l'heure actuelle, il n'existe aucune prévention possible de l'artérite.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

La maladie de Horton est potentiellement grave, puisque dans 10 % des cas elle entraîne une perte de la vision. Cependant, lorsqu'elle est diagnostiquée à temps et qu'il n'y a pas de perte de vision, la maladie de Horton a généralement peu de retentissement sur la vie quotidienne des malades. En effet, c'est une affection qui se traite bien aujourd'hui et qui est de mieux en mieux connue par le corps médical.

En fait, c'est le traitement aux corticoïdes qui altère le plus la qualité de vie. Il est impératif d'avoir une alimentation équilibrée, riche en vitamines mais pauvre en sel. De bonnes habitudes alimentaires permettront notamment de diminuer les risques d'ostéoporose (qui augmente le risque de fractures osseuses) ou de perte de masse musculaire.

Les exercices réguliers, comme la marche, aident aussi à renforcer les articulations et les os, à réduire la pression artérielle et à préserver les poumons.

Où en est la recherche ?

La recherche sur la maladie de Horton porte sur une meilleure compréhension des mécanismes en cause dans la maladie, ainsi que sur son lien avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique. Les nouveaux traitements ou les nouvelles combinaisons médicamenteuses font également l'objet de recherches même si, le traitement actuel étant généralement très efficace, peu d'études sont menées pour comparer les corticoïdes à d'autres molécules.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'existe pas d'association de malades consacrée à cette maladie. Cependant, il existe un service permettant d'entrer en contact avec d'autres malades francophones atteints de la même pathologie. Il est possible de s'y inscrire sur le site **www.orphanet.fr** dans la rubrique « Service aux malades » ou par téléphone en appelant **Maladies Rares Info Services** (numéro Azur 0 810 63 19 20).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Loïc Guillevin - Docteur Christian Pagnoux

Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques
Hôpital Cochin, Paris

Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes

AFL +

La maladie de Huntington

Chorée de Huntington

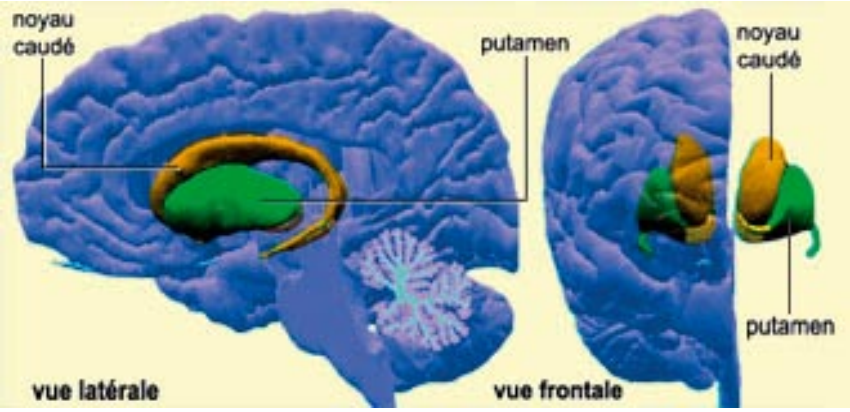
La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Huntington. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Huntington ?

La maladie de Huntington, également dénommée chorée de Huntington, est une affection génétique et héréditaire conduisant à la destruction des neurones de certaines régions cérébrales. Elle se traduit principalement par des mouvements anormaux et des troubles du comportement. C'est une affection neurodégénérative touchant surtout le striatum (structure située au milieu du cerveau) : noyau caudé et putamen, et ultérieurement le cortex cérébral.



Vu des noyaux gris de la base du cerveau : noyau caudé et putamen (http://www.lecerveau.mcgill.ca)

On connaît la maladie depuis plus d'une centaine d'années puisque le docteur George Huntington l'a décrite en 1872 mais le gène responsable n'a été découvert qu'en 1993.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La maladie atteint environ une personne sur 10 000 en France, ce qui représente 6000

malades et 12 000 porteurs du gène provisoirement indemnes de signes cliniques.

Qui peut en être atteint ?

Elle frappe le plus souvent des personnes entre 30 et 45 ans, sans prédominance de sexe ni d'ethnie. Elle est cependant plus fréquente dans les populations d'origine européenne et peut parfois survenir aux deux extrêmes de la vie, soit chez des enfants soit chez des personnes âgées de plus de 70 ans.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Il y a trois types de symptômes principaux dans la maladie de Huntington :

- les troubles moteurs avec une maladresse, des mouvements anormaux involontaires (chorée), des troubles de la posture et de l'équilibre entraînant une gêne à la marche et des difficultés à articuler puis à déglutir.

- les troubles du comportement avec une modification de la personnalité, une tendance à la dépression, ou au contraire plus rarement un état maniaque avec excitation, hyperactivité, irritabilité, des troubles obsessionnels, un état psychotique, voire même des conduites agressives vis-à-vis de soi-même et/ou vis-à-vis d'autrui.

- Les troubles cognitifs avec une perte de mémoire, des difficultés de concentration, d'abstraction, des erreurs de jugement, une désorientation dans l'espace, des difficultés d'organisation et d'apprentissage, des problèmes pour s'adapter au changement... Il existe aussi des difficultés à interpréter les relations avec autrui ce qui peut causer des malentendus au quotidien.

Il faut mettre un peu à part les formes de l'enfant qui se traduisent par des symptômes différents. Les enfants atteints ont des gestes lents et des raideurs ; ils éprouvent des difficultés d'apprentissage et peuvent avoir des convulsions. Certains ont de graves anomalies du comportement.

Quelle est son évolution ?

Au début de la maladie, les mouvements anormaux apparaissent souvent au premier plan mais les troubles du comportement ainsi que des troubles des fonctions cognitives peuvent être présents d'emblée.

La maladie évolue sur de nombreuses années et conduit progressivement à une perte d'autonomie, puis finalement au décès au bout de quinze à vingt ans en moyenne, sachant que l'évolution de chaque patient reste un cas particulier et est donc impossible à prédire. L'évolution est d'autant plus rapide que la maladie survient tôt dans la vie. Les formes de l'enfant, notamment, ont une évolution plus rapide.

Comment expliquer les symptômes ?

Cette maladie est d'origine génétique. Les chromosomes, support du patrimoine génétique, sont composés d'ADN et de protéines. Les gènes sont des fragments d'ADN. Chaque gène, lorsqu'il est connu et identifié, est localisé précisément sur un chromosome. La maladie de

Huntington est due à une anomalie (mutation) d'un gène nommé *IT15* et situé sur le bras court du chromosome 4. La molécule d'ADN est constituée de quatre bases (qui constituent l'alphabet du code génétique), à savoir A(adénine), T(thymine), G(guanine), et C(cytosine). Le gène responsable de la maladie de Huntington possède une région dans laquelle une séquence de trois bases (CAG) est répétée de nombreuses fois. Le gène muté comporte une augmentation du nombre de ces répétitions. Ce gène porte l'information pour la fabrication d'une protéine, la huntingtine, dont la fonction normale est inconnue à ce jour, même si l'on sait qu'elle a un rôle protecteur sur le cerveau. La mutation responsable rend toxique la protéine huntingtine mutée. Celle-ci forme des agrégats dans le noyau des neurones du noyau caudé, puis du cortex cérébral. Il reste à établir le mécanisme exact de la toxicité de la protéine anormale. Dans un faible pourcentage de cas, la maladie de Huntington n'est pas liée à des anomalies de *IT15*. D'autres gènes peuvent alors être en cause.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ?

Les médecins font le diagnostic de la maladie sur les signes cliniques (mouvements choréiques, troubles du caractère, dégradation intellectuelle) et sur la présence d'antécédents familiaux. L'imagerie cérébrale (scanner et IRM) permet d'éliminer d'autres affections neurologiques et peut montrer une diminution de la taille (atrophie) de la tête des noyaux caudés. Enfin, c'est le test génétique, réalisé après accord du patient ou de son représentant légal, qui seul permet la confirmation du diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ?

Le diagnostic de la maladie est plus ou moins facile à faire selon les signes que présente le malade et selon l'existence ou non de cas familiaux. On peut éventuellement confondre la maladie de Huntington avec des affections génétiques rares comme la neuroacanthocytose, l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, la maladie de Wilson, les maladies mitochondriales, avec le syndrome de Gilles de La Tourette, avec d'autres sortes de chorée, avec les autres démences, avec la maladie de Pick, mais la preuve formelle est apportée par l'identification génétique de la maladie.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Oui, cela est tout à fait possible techniquement en recherchant chez les personnes à risque l'anomalie du gène, qui est présente dès la naissance, bien avant que les symptômes de la maladie n'apparaissent. Ainsi, c'est une étude de biologie moléculaire qui peut répondre à cette question, en recherchant directement la mutation dans le gène impliqué. Cependant, à cause de ses implications psychologiques, ce diagnostic prédictif ou pré-symptomatique ne doit se faire qu'en respectant un certain nombre de principes. Ces tests ne peuvent être réalisés que dans le cadre de consultations pluridisciplinaires regroupant des généticiens, des neurologues, des psychiatres et des psychologues. Le délai entre la première consultation et le prélèvement génétique doit permettre au candidat au test de pouvoir éventuellement renoncer à obtenir la confirmation de son statut. Ce délai, dans certains cas, peut

atteindre plusieurs mois. Aucun test diagnostic n'est réalisé lors de la première consultation. Toutes ces précautions sont prises afin que les personnes à risque aient le temps de réfléchir et de mesurer toutes les conséquences de cet examen puisque aucun traitement curatif ni préventif n'est disponible à ce jour. Un suivi psychologique est proposé après le rendu du test et ceci quelque soit le résultat puisque des conséquences indésirables sont possibles parfois même en cas de résultat favorable. Le candidat au test doit être majeur et autonome, ce qui exclut de pratiquer un tel test chez un mineur de moins de 18 ans. La personne doit donner un consentement éclairé c'est-à-dire donner son accord après avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le déroulement du test, ses conséquences et les alternatives possibles. Les résultats doivent être confidentiels et n'être rendus qu'au seul intéressé.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie de Huntington est une affection autosomique dominante ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Le risque pour un malade de transmettre la maladie à chacun de ses enfants est de un sur deux. Ce risque reste de un sur deux à chaque grossesse. D'une génération à l'autre, on assiste parfois à un phénomène d'anticipation, c'est-à-dire que les enfants porteurs du gène muté peuvent développer des symptômes plus précocement que leur parent malade, en particulier lorsque le gène de la maladie a été transmis par le père ; c'est habituellement le cas pour les formes infantiles et juvéniles.

Tous les porteurs du gène muté déclarent un jour la maladie mais l'âge d'apparition des symptômes est variable : on dit que la pénétrance de la maladie augmente avec l'âge pour être à peu près complète à 70 ans (on parle de pénétrance complète lorsque tous les porteurs du gène muté ont des manifestations de la maladie. En revanche, la pénétrance est incomplète lorsque certains porteurs de l'anomalie génétique n'expriment pas la maladie, ce qui ne correspond pas au cas de la maladie de Huntington).

Dans certains cas rares, la maladie survient chez une personne n'ayant aucun antécédent familial, il s'agit alors d'une mutation nouvelle (néomutation).

Dans tous les cas, il est conseillé de consulter un médecin généticien pour discuter des risques de transmission (conseil génétique).

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est tout à fait réalisable sur le plan technique. Il consiste à rechercher une répétition excessive du nombre de triplets chez le foetus, soit sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse, soit sur les villosités choriales prélevées par biopsie de trophoblaste. Il devra être discuté au préalable en consultation de génétique. En effet, les particularités génétiques de cette affection rendent délicate la réalisation du diagnostic prénatal entouré par les textes de loi de bioéthique. Par exemple, il ne peut être proposé que si le parent à risque a lui-même réalisé un test de dépistage pré-symptomatique auparavant. Dans le cas contraire, trouver l'anomalie génétique chez le fœtus reviendrait à faire ce diagnostic pré-symptomatique chez le parent à risque sans que celui-ci n'y soit préparé. Un diagnostic prénatal de la maladie de Huntington ne doit être envisagé que si la mère est décidée à réaliser une interruption de grossesse si le fœtus s'avérait porteur du gène altéré, sinon la poursuite de la grossesse équivaudrait à un diagnostic pré-symptomatique

chez l'enfant à naître, ce qui n'est pas souhaitable. De plus, le risque de fausse couche après amniocentèse est de 1% environ.

On peut également proposer dans le cas de la maladie de Huntington la réalisation d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI). Le DPI consiste à réaliser un diagnostic biologique sur un embryon obtenu par fécondation *in vitro* avant son implantation dans l'utérus maternel. Les analyses de biologie moléculaire ou de cytogénétique sont réalisées à partir d'une ou deux cellules prélevée(s) sur les embryons de trois jours. Seuls les embryons ne présentant pas l'anomalie recherchée sont alors réimplantés. Cette technique complexe est pratiquée dans trois centres en France et nécessite obligatoirement une consultation de génétique au préalable. L'avantage majeur du DPI est de ne pas être confronté à la difficile décision d'interruption de la grossesse en cas d'atteinte fœtale. Le problème du dépistage pré-symptomatique du parent à risque de maladie de Huntington se pose également pour cette technique.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement curatif pour cette pathologie ?

Non, malheureusement il n'existe pas à ce jour de traitement curatif mais on sait actuellement qu'une prise en charge bien conduite des patients peut améliorer leur état.

Quelles sont les différentes modalités de prise en charge de cette maladie ?

Il faut proposer une prise en charge symptomatique c'est-à-dire le traitement de chaque symptôme pris séparément : les psychotropes peuvent soigner la dépression, l'anxiété et améliorer certain troubles du caractère, les neuroleptiques peuvent agir sur les mouvements choréiques, la kinésithérapie sur les troubles de l'équilibre, la rééducation orthophonique sur les troubles de l'élocution et l'ergothérapie sur la prise en charge du malade dans son environnement.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

La prise en charge des troubles psychologiques est indispensable. Il faut aussi intervenir sur le plan social, ce qui n'est pas toujours facile en raison de l'absence de structures adaptées à ce type de patients. Ainsi, il arrive parfois que la seule structure disponible pour un malade soit l'hôpital psychiatrique. Ceci arrive moins fréquemment lorsque l'on a prévu longtemps à l'avance un éventuel recours à une institution. La situation des proches est souvent très difficile : en effet, même s'ils souhaitent souvent rester avec le malade, ce n'est pas toujours possible dans la réalité. Ces proches et en particulier le conjoint soignant ont également besoin d'une prise en charge psychologique et sociale. La situation est peut-être en train d'évoluer sous l'impulsion des associations de malades et des professionnels de santé qui souhaitent la création de structures de prise en charge adaptées avec notamment la possibilité pour les malades de séjours limités dans le temps pour soulager l'entourage. Les premières structures de ce type sont en train de voir le jour en France.

Comment se faire suivre ?

Il y a, en France, plusieurs centres ayant des consultations multidisciplinaires pour la prise

en charge de cette maladie, dont un centre de référence national. Vous pouvez trouver ces diverses coordonnées sur **Orphanet** (www.orpha.net) ou par téléphone en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro Azur, prix d'une communication locale).

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie de Huntington, comme nous l'avons noté plus haut, est aujourd'hui incurable. Cependant, la prise en charge symptomatique permet de retarder la dégradation physique, intellectuelle et psychique. Il n'en reste pas moins que cette affection est très difficile à vivre pour le malade qui reste habituellement conscient de son état. Par ailleurs les troubles du comportement ou les difficultés de communication peuvent souvent rendre la situation insoutenable pour l'entourage. De même, les troubles de la marche et de l'alimentation peuvent devenir impossibles à gérer au quotidien. Il reste aussi le problème des personnes qui ont obtenu un résultat positif à un test pré-symptomatique et pour lesquelles on ne peut proposer actuellement de mesures préventives en dehors d'un accompagnement médical et psychologique.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Plusieurs projets de recherche sont en cours actuellement. L'une des voies les plus prometteuses semble être la greffe intracérébrale de neurones fœtaux. Il y a actuellement un essai clinique de phase II en cours (2001-2010). Les essais de nouveaux médicaments neuroprotecteurs n'ont pas encore été couronnés de succès chez les patients mais de nombreuses molécules semblent intéressantes dans les modèles animaux où elles ont été testées.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Pour cela, il existe des associations de malades se consacrant à cette pathologie qui peuvent permettre aux malades et à leur famille d'entrer en contact avec d'autres personnes concernées et d'obtenir des informations sur la recherche. Les coordonnées de ces associations sont disponibles sur le site d'**Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local)

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Anne-Catherine Bachoud-Lévi

Centre de référence de la maladie de Huntington
CHU Henri-Mondor, Créteil

Association Huntington Espoir

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Huntington France

La maladie de Lyme

Borréliose de Lyme

La maladie
Le diagnostic
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Lyme. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Lyme ?

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse due à une bactérie (Borrelia, dont il existe plusieurs espèces) transmise à l'homme par l'intermédiaire d'une piqûre de tique.

Cette maladie peut toucher plusieurs organes, principalement la peau, les articulations et le système nerveux.

Bien que déjà observée depuis de très nombreuses années en Europe, cette maladie a été décrite en 1975 suite à de nombreux cas d'arthrite (inflammation des articulations) chez des enfants et des adultes dans une ville du Connecticut aux Etats-Unis (Lyme).

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population donnée) et l'incidence (nombre de nouveaux cas par an dans une population donnée) sont différentes suivant les régions du monde. Aux Etats-Unis, la prévalence se situe entre 1 personne atteinte sur 12 000 et 1 sur 17 000.

En France, l'incidence est mal connue et varie d'une région à l'autre. L'incidence moyenne serait de l'ordre de 1 nouveau cas et pour 6 000 habitants par an.

Il semblerait toutefois que de nombreux cas ne soient pas diagnostiqués.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette maladie peut toucher les personnes de tout âge. Cependant, elle atteint préférentiellement les adultes jeunes (travailleurs en forêt, randonneurs, etc.)

Elle est présente sur tous les continents, mais elle est plus répandue dans les régions tempérées et froides de l'hémisphère Nord (de l'Amérique du Nord à la Chine). En effet, les tiques sont plus nombreuses dans les régions boisées. Elle est présente en Europe et en

France et plus particulièrement dans les régions de l'est.

A quoi est-elle due ?

La maladie de Lyme est due à une infection par une bactérie appartenant à la famille des Borrelia.

Borrelia burgdorferi (*B. burgdorferi*) semble actuellement la seule souche aux USA. En Europe en plus de B. burgdorferi, d'autres souches de Borrelia peuvent être responsables de la maladie de Lyme avec des symptômes un peu différents (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*,...).

Cette bactérie est transmise à l'homme par l'intermédiaire d'une piqûre de tique infectée. Le taux de contamination des tiques est variable d'une région à l'autre, et parfois au sein d'une même région, allant de 5 à 35 %, par conséquent une piqûre de tique n'entraîne pas obligatoirement une maladie de Lyme.

Les tiques qui, appartiennent au genre Ixodes, se contaminent en parasitant les animaux sauvages et domestiques (elles se nourrissent du sang de ces animaux) qui sont les principaux réservoirs de cette bactérie : les rongeurs, le gros gibier (cerfs, etc....) et les oiseaux dans une moindre mesure, ainsi que les animaux domestiques (chien, cheval...). La plupart de ces animaux ne développent pas la maladie. La tique ainsi infectée peut donc transmettre la bactérie à l'homme lors d'une piqûre (*Figure 1*).

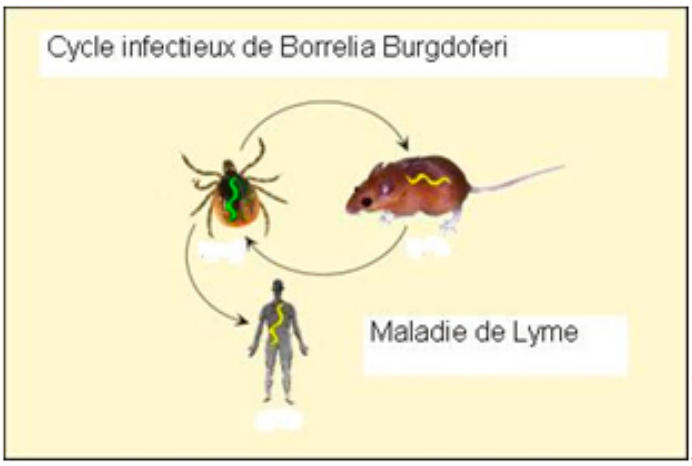


Figure 1
Cycle infectieux de Borrelia Burgdoferi
(http://www3.niaid.nih.gov)

Lors de la piqûre, la bactérie se distribue dans la peau puis dans le sang et les tissus.

Il faut savoir qu'une personne infectée suite à une piqûre de tique, ne développe pas forcément la maladie. Par ailleurs, plus la durée de fixation de la tique est longue (en particulier au delà de 24 heures) plus le risque de transmission est grand.

L'homme contracte principalement la maladie du printemps à l'automne, lors de balades en forêt, lorsque les tiques ou les nymphes (jeunes tiques) (*Figure 2*) sont nombreuses.

Figure 2
Tique femelle et jeune tique (nymphe)
(site du syndicat des ophtalmologistes http://www.snof.org/maladies/lyme.html)

Est-elle contagieuse ?

Non, il n'y a pas de cas de contamination inter-humaine.

Quelles en sont les manifestations ?

On distingue trois phases dans l'évolution de la maladie.

La phase primaire

Elle apparaît environ 2 à 32 jours après la piqûre de tique et la principale manifestation est une lésion au niveau de la peau appelée érythème chronique migrant (ou érythème migrant) (*Figure 3*) qui se situe au niveau de la piqûre de tique. Il s'agit d'un « halo » rouge qui s'étend lentement de façon centrifuge (du centre vers la périphérie) alors que le centre s'éclaircit. Son diamètre peut varier de 3 à à plusieurs dizaines de centimètres (en moyenne 15 cm).

Cette rougeur (érythème) n'est pas douloureuse et disparaît spontanément en quelques semaines. Elle n'est pas toujours présente (dans 30 à 50 % des cas) ou peut passer inaperçue.

Figure 2
Exemple d'érythèmes migrants
(http://www.tiquatac.org)

D'autres manifestations peuvent être associées à cette rougeur, comme une fièvre modérée, de la fatigue (asthénie), des douleurs musculaires (myalgies) et des maux de tête (dans 25 % des cas environ).

Phase secondaire

Dans un deuxième temps, la bactérie peut disséminer par voie sanguine et entraîner des complications, en l'absence de traitement. Des manifestations au niveau de la peau (cutanées), des articulations (articulaires), du système nerveux (nerveuses), ou du cœur (cardiaques) peuvent apparaître. Ces manifestations surviennent quelques jours à quelques semaines après la phase primaire mais sont parfois présentes en même temps que l'érythème chronique migrant.

Cette phase peut guérir spontanément ou évoluer vers la phase suivante.

Il faut savoir que les diverses manifestations décrites ci-dessous ne sont généralement pas toutes présentes chez une même personne.

Les manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont principalement l'érythème chronique migrant multiple qui peut être présent sur tout le corps et évoluer par poussées. Il s'agit d'une atteinte fréquente aux USA, rare en Europe.

Un lymphocytome cutané bénin peut également survenir à ce stade. Il s'agit d'une petite lésion saillante de la peau (nodule) de 1 à 2 cm de diamètre et rouge-violacé siégeant principalement sur le lobe de l'oreille (*Figure 4*), le mamelon, le scrotum.

Figure 4
Lymphocytome cutané bénin
(http://www.vet-lyon.fr/etu/lyme/symptomes.tml)

Les manifestations articulaires

Il s'agit de douleurs au niveau des articulations (arthralgies) ; la douleur peut durer plusieurs jours et toucher une ou plusieurs articulations.

Des inflammations articulaires (arthrites) peuvent également se manifester plus tardivement. Elles touchent principalement les grosses articulations (genoux, épaules,...) et évoluent par poussées. Elles peuvent guérir spontanément.

Les manifestations nerveuses

Des signes nerveux peuvent également survenir et ils sont assez variés : maux de tête (céphalées), douleurs le long des trajets des nerfs (névralgies), atteinte des racines des nerfs (radiculite hyperalgique, « radiculite à tiques ») qui donne de fortes douleurs qui ne cèdent pas avec les médicaments habituels contre la douleur (antalgiques), paralysie faciale (paralysie des muscles d'une moitié du visage) (*Figure 5*), méningite lymphocytaire (inflammation des enveloppes du cerveau), ...

Figure 5
Paralysie faciale
(http//www.vet-lyon.fr/etu/lyme/symptomes.html)

Les manifestations cardiaques

Certaines personnes peuvent également présenter des problèmes cardiaques, essentiellement des troubles du rythme ou de conduction (palpitations, ralentissement du rythme des battements) et plus rarement une inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite) ou une inflammation du muscle cardiaque (myocardite).

Ces manifestations sont intermittentes et guérissent souvent spontanément.

Les manifestations oculaires

Plus rarement, une atteinte des yeux survient et elle peut se caractériser par une inflammation de la conjonctive (conjonctivite), responsable d'une rougeur de l'œil. Une inflammation de la cornée (kératite) ou une inflammation de l'uvée (uvéite) peuvent également survenir et être à l'origine d'un œil rouge, de douleurs, de larmoiements, d'intolérance à la lumière (photophobie) et d'une possible baisse de vision.

La phase tertiaire

La phase tertiaire ou tardive de la maladie de Lyme correspond à une évolution chronique

des symptômes. Cette situation est moins fréquente, s'observe en l'absence de traitement après quelques mois à quelques années. Les principales manifestations de cette phase sont cutanées, articulaires et nerveuses.

Les manifestations cutanées

Les manifestations cutanées de la phase tardive de la maladie de Lyme sont caractérisées par l'acrodermite chronique atrophiante, également appelée maladie de Pick-Herxheimer. Cette maladie apparaît plusieurs années après la contamination et se traduit par une lésion violacée et gonflé qui se situe principalement sur le dos des mains, aux coudes, aux chevilles, aux genoux, ou sur un segment du membre (jambe)...

Il évolue ensuite vers une atrophie cutanée : la peau devient mince et fripée et laisse apercevoir les veines en transparence.

Les manifestations articulaires

Dans la phase tardive, l'arthrite devient chronique et touche principalement les grosses articulations. Elle occasionne des douleurs durables avec des anomalies à la radiographie.

Les manifestations nerveuses

Elles peuvent donner une atteinte du cerveau (encéphalopathie chronique) avec des troubles psychiatriques ou neurologiques divers.

Quelle est son évolution ?

Comme vu précédemment, l'évolution de la maladie de Lyme peut se faire schématiquement en trois phases. Cependant, même en l'absence de traitement, elle évolue peu souvent vers la phase tertiaire.

Le pronostic de cette maladie est favorable lorsqu'elle est convenablement traitée.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Lyme ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les médecins font le diagnostic après avoir examiné, la personne atteinte et grâce à un interrogatoire précis : présence du « halo rouge » (erythème chronique migrant), souvenir d'une piqûre de tique, ...

Ce diagnostic peut être difficile à faire quand il n'y a pas eu l'érythème chronique migrant et que la piqûre de tique est passée inaperçue.

De plus les symptômes de cette maladie sont très variés et peuvent faire penser à de nombreuses autres maladies.

La numération formule sanguine (NFS) ou hémogramme est le plus souvent normale ainsi que la vitesse de sédimentation qui est peu élevée.

La NFS est un examen réalisé par prise de sang qui permet de mesurer le nombre d'éléments de chacune des trois catégories de cellules sanguines que sont les globules rouges (hématies), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes.

La vitesse de sédimentation est le temps nécessaire aux éléments cellulaires sanguins

(globules blancs, globules rouges et plaquettes) pour sédimenter au bas d'une colonne de sang incapable de coaguler (grâce à l'anticoagulant utilisé pour le prélèvement). C'est un élément d'orientation diagnostique, non spécifique mais simple à réaliser, influencé par le nombre de globules rouges et leur volume, le taux de certaines protéines, la viscosité du sang. Cette vitesse de sédimentation est élevée dans divers processus inflammatoires.

Afin de préciser le diagnostic, il est possible de réaliser des examens (sérologies) pouvant mettre en évidence dans le sang des anticorps montrant une réponse de l'organisme à l'infection bactérienne.

Un certain nombre de techniques sont utilisées mais elles ne sont pas standardisées et les résultats sont parfois difficilement interprétables.

Le résultat est souvent négatif dans la première phase de la maladie et positif dans les phases secondaires et tertiaires. Cependant une sérologie positive peut correspondre à une infection ancienne mais non évolutive (c'est-à-dire que la personne a contracté l'infection mais la maladie n'évolue plus)

Par ailleurs, il est possible dans quelques cas que la sérologie soit négative alors même qu'il y a eu infection.

Un excamen par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), technique, qui permet de mettre en évidence l'ADN (patrimoine génétique) de la bactérie, peut également être réalisée dans certaines situations.

En cas d'atteinte du système nerveux, la recherche d'anticorps dans le liquide qui entoure le cerveau (liquide céphalo-rachidien) par ponction lombaire peut (dans le bas du dos) aider à poser le diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les symptômes de cette maladie sont assez variés ce qui peut rendre le diagnostic difficile.

Les manifestations cutanées présentes lors de la phase primaire ou secondaire peuvent être confondues avec d'autres problèmes tels qu'une mycose (infection de la peau due à un champignon) ou une réaction inflammatoire à une piqûre d'insecte…

La maladie de Lyme peut également être confondue avec d'autres pathologies telles que le lupus, les infections virales, la sclérose en plaques, la fibromyalgie, etc…

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont les risques du traitement ?

Oui, il existe un traitement curatif de cette maladie qui repose sur la prise d'antibiotiques. Plus ce traitement antibiotique est administré rapidement, plus il est efficace.

Les doses, ainsi que le type d'antibiotiques sont à adapter au stade et aux manifestations de la maladie.

Dans la phase primaire de la maladie (traitement de l'érythème chronique migrant), le trai-

tement repose sur l'administration d'antibiotiques de la classe des Bêta-lactamines (principalement amoxicilline) ou des cyclines pendant deux à trois semaines. Ces antibiotiques ont une bonne diffusion dans les tissus ce qui permet d'atteindre les zones infectées, le but étant de faire disparaître les symptômes et de prévenir l'apparition des manifestations tardives.

Dans les phases tardives, les céphalosporines dites de 3ème génération peuvent être utilisées, mais doivent être administrées par voie intraveineuse (patients hospitalisés). Ils permettent l'atténuation voire la disparition des symptômes.

Ces antibiotiques sont habituellement bien tolérés mais peuvent parfois être à l'origine, dans de rares cas, d'allergies.

Les macrolides ou tétracyclines peuvent également être utilisés, notamment en cas d'allergies aux précédents antibiotiques. Ils présentent cependant certains effets secondaires : problèmes digestifs, problèmes de sensibilité accrue au soleil (photosensibilité), interactions médicamenteuses et sont, pour certains, contre-indiqués chez les femmes enceintes et les enfants.

Les arthrites chroniques qui ne sont pas soulagées par le traitement antibiotique, peuvent être traitées par synoviorthèse (traitement d'une affection inflammatoire articulaire, à l'aide d'une injection de produit faite dans l'articulation) ou synovectomie (enlèvement chirurgical de la synoviale (membrane qui tapisse l'intérieur des articulations) au niveau des articulations atteintes).

A l'heure actuelle, il existe une certaine « standardisation » au niveau de la prise en charge de cette maladie avec des recommandations qui ont été proposées à la Conférence de Consensus de décembre 2006.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Dans les cas où la maladie devient chronique, un soutien psychologique peut être utile car cette maladie peut être à l'origine de douleurs permanentes et de symptômes multiples et variées qui peuvent avoir un certain retentissement sur la vie sociale. De plus, étant souvent difficile à diagnostiquer les personnes atteintes se sentent souvent incomprises.

Comment se faire suivre ?

Dans un service hospitalier de maladies infectieuses, de dermatologie, de rhumatologie, de neurologie ou de médecine interne en fonction des symptômes.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Oui, on peut prévenir cette maladie en prenant des précautions dans les zones à risque (zones où les tiques sont présentes). Ces précautions consistent dans le port de vêtements couvrants au niveau des jambes, des bras et du cou et l'utilisation de produits répulsifs lors de promenades ou de travaux en forêt.

Il est ensuite important de s'inspecter soigneusement à la recherche de tiques afin de les enlever.

L'extraction de la tique doit se faire le plus rapidement possible en la prenant au plus près de la peau grâce à une pince et sans oublier la tête. Il est ensuite conseillé de désinfecter la zone. Par contre, il est déconseillé d'utiliser de l'éther au moment de l'extraction de la tique.

Par ailleurs, les personnes ayant des animaux domestiques (chats, chiens, chevaux...) peuvent utiliser en prévention des poudres anti-tiques afin de traiter ces animaux et leur environnement.

En cas de piqûre de tique, il n'est pas nécessaire de donner un traitement antibiotique en prévention (antibiothérapie prophylactique) car, comme énoncé précédemment, toutes les tiques ne sont infectées par la bactérie et une personne piquée par une tique infectée ne développe pas forcément la maladie.

Par contre, une antibiothérapie prophylactique peut être recommandée aux femmes enceintes. En effet, si la maladie survient chez une femme enceinte au cours de la grossesse, le risque d'une infection du foetus ne peut pas être exclu.

Un vaccin a été mis au point aux Etats-Unis, mais il est d'une efficacité relative et n'est actif que sur l'espèce Borrelia burgdorferi. Il n'est plus commercialisé à l'heure actuelle. Ce vaccin n'est pas utilisé en Europe où plusieurs espèces différentes de Borrelia sont présentes.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie de Lyme, lorsqu'elle est diagnostiquée précocement et traitée, guérit rapidement et n'a donc pas ou peu de retentissement sur la vie des personnes atteintes. En revanche, si le diagnostic n'est pas fait rapidement et que la maladie devient chronique, le retentissement sur la vie peut être plus important ; les conséquences sont variables en fonction du stade et de la sévérité des symptômes. Les manifestations neurologiques, articulaires, cardiaques peuvent être très handicapantes.

De plus, en raison de la difficulté de diagnostic de cette maladie, les personnes atteintes souffrent souvent d'une non reconnaissance de leur maladie par le système de santé et d'une incompréhension de la part de leurs proches.

Cependant, même au stade tardif de la maladie, le traitement permet habituellement l'amélioration ou la disparition des symptômes.

En savoir plus

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle

disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Daniel Christmann

Service des maladies infectieuses et tropicales
CHU Hôpital Civil - Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg

La maladie de Menière

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Menière. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Menière ?

La maladie de Menière est caractérisée par l'association de vertiges, de bourdonnements d'oreilles et d'une baisse d'audition (allant de quelques secondes à quelques jours), survenant brutalement par crises répétées.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie de Menière (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment donné) varie en fonction des études et des pays, de 1 sur 600 à 1 sur 10 000. Elle n'est généralement pas considérée comme une maladie rare.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie de Menière touche toutes les populations ; elle atteint aussi bien les hommes que les femmes, chez qui elle est légèrement plus fréquente (60-65 %). Elle survient habituellement entre 20 et 50 ans mais peut se voir à tous les âges de la vie. Elle est toutefois plus rare chez les enfants et les adolescents.

Est-elle contagieuse ?

Non, la maladie de Menière n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Menière se manifeste par des accès de vertiges, des bourdonnements d'oreille et une perte d'audition (surtout des sons graves). Le plus souvent (80 % des cas), la maladie de Menière ne touche qu'une seule oreille mais elle peut être bilatérale.

Les accès de vertiges surviennent brutalement et peuvent durer entre un quart d'heure et

plusieurs heures.

Parfois précédés par des maux de tête mais souvent sans aucun signe annonciateur, ces accès commencent généralement par une sensation d'oreille bouchée avec une baisse de l'audition (hypoacousie), et par des bourdonnements, tintements ou sifflements d'oreille (acouphènes) de sévérité variable, le plus souvent d'un seul côté. Au cours de ces crises, le malade a l'impression que tout tourne autour de lui, ce qui provoque des nausées, voire des vomissements. Parfois, les vertiges s'accompagnent de diarrhée, de pâleur et de sueurs. Dans certains cas, les yeux du malade effectuent des mouvements saccadés, horizontaux, involontaires et de faible amplitude (nystagmus) que l'entourage peut parfois remarquer.

La crise se calme progressivement, l'audition ayant tendance à redevenir normale entre les crises. Il est toutefois fréquent que les acouphènes persistent, tout comme, dans certains cas, un mal de tête (migraine) qui peut durer plusieurs jours. Dans certains cas, la sensation de perte d'équilibre et d'étourdissement persiste également quelques jours. Un état de somnolence et de faiblesse succède souvent aux vertiges.

La sévérité de la maladie de Menière varie d'une personne à l'autre. Dans certains cas, les crises sont rares et peu intenses, n'occasionnant qu'une gêne passagère, alors que d'autres personnes seront particulièrement affectées par des accès de vertiges fréquents, sévères, pouvant survenir à tout moment, ainsi que par des acouphènes prolongés. Les crises, dont la périodicité et la longueur sont fortement variables, peuvent, dans les cas extrêmes, devenir presque permanentes, accompagnées d'une sensation d'instabilité continue. Dans quelques cas, les crises vertigineuses s'accompagnent d'une impression d'être violemment poussé aboutissant à une chute, potentiellement violente. On parle alors de crises « otolithiques de Tumarkin ».

De plus, les crises sont souvent impressionnantes pour l'entourage. La personne, en essayant d'adopter la position dans laquelle elle ressent le moins ses vertiges, peut rester totalement prostrée et présenter des signes d'abattement profond, ne réagissant plus aux sollicitations extérieures.

Enfin, 5 % malades environ présentent une forme particulière de la maladie de Menière, caractérisée par une baisse progressive de l'audition, durant quelques heures ou quelques jours, sans autres manifestations, puis par l'apparition de crises vertigineuses au cours desquelles la surdité disparaît et l'audition se normalise. Cette forme est appelée syndrome de Lermoyez.

Quelle est son évolution ?

L'évolution de la maladie de Menière est variable et imprévisible. Pendant la phase active de la maladie, les symptômes fluctuent, et les périodes de crises surviennent avec une fréquence très variable (de quelques crises par an à plusieurs crises par semaine), sur une durée pouvant aller de 5 à 20 ans. Les périodes sans crise (rémissions) surviennent spontanément, et chez certains malades, elles peuvent durer longtemps, jusqu'à plusieurs années.

Avec le temps (plus ou moins long), la maladie finit par se stabiliser chez la plupart des personnes atteintes, les crises de vertiges s'atténuant et devenant de plus en plus rares. Néanmoins, des complications peuvent persister, et certains malades souffrent à terme d'une perte d'audition définitive plus ou moins importante, et/ou de troubles de l'équilibre quasi permanents (sentiment d'instabilité, de flou, voire d'ébriété).

Quant aux acouphènes, ils sont très fluctuants, atteignant leur maximum pendant les crises

mais pouvant aller et venir en continu. Ils ne constituent parfois qu'une simple gêne, mais ils peuvent être insupportables pour certaines personnes. Ils persistent parfois à long terme et sont considérés par certains malades comme le symptôme le plus gênant.

A quoi est-elle due ?

La cause exacte de la maladie de Menière est inconnue. Il s'agit d'une maladie de l'oreille interne, c'est-à-dire de la partie la plus profonde de l'oreille, jouant un rôle dans l'audition et l'équilibration (fonction qui permet de garder l'équilibre lors des changements de position de la tête et du corps).

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer le dysfonctionnement de l'oreille interne. Il pourrait s'agir d'une réaction à des agressions extérieures (virus, traumatismes de tout ordre), d'une allergie ou encore d'un dérèglement du système immunitaire, le système de défense de l'organisme, qui se retournerait contre l'organisme lui-même (origine auto-immune).

Dans certains cas, les symptômes de la maladie de Menière apparaissent chez une personne ayant une affection connue de l'oreille, comme une infection par exemple. On parle alors de syndrome de Menière (qui disparaît généralement lorsque l'affection en cause est guérie).

Comment expliquer les symptômes ?

L'oreille interne contient un petit organe en forme d'escargot appelé cochlée ou limaçon, qui transforme les sons en signaux électriques et les transmet au cerveau (par le biais des nerfs). Elle contient également l'organe de l'équilibre, ou vestibule (*figure 1*).

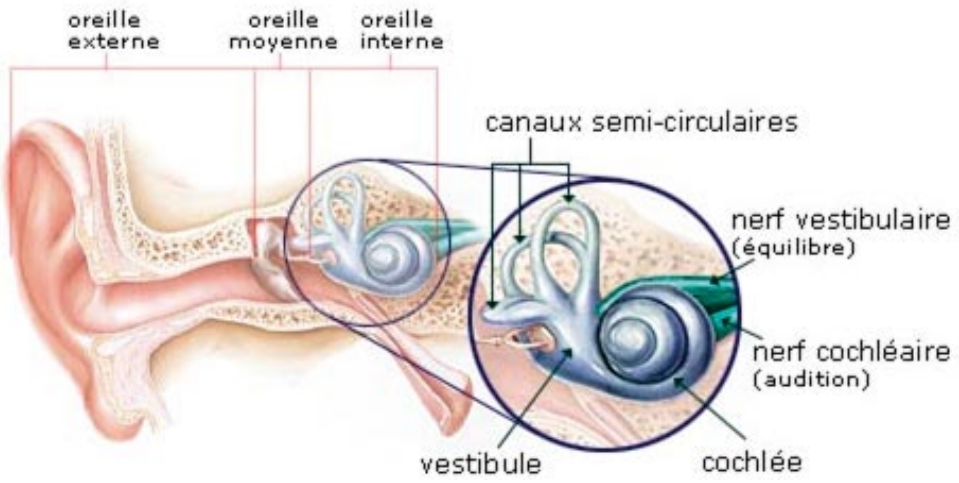


Figure 1
Oreille interne avec la cochlée (permettant de transformer les sons en signaux électriques) et le vestibule (organe de l'équilibration).
(http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie_meniere_pm)

La cochlée est un organe creux, rempli d'un liquide appelé endolymphe et tapissé de cellules coiffées de « cils », appelées cellules ciliées (*figure 2*). Ce sont les cellules ciliées qui transforment les vibrations sonores en impulsions électriques. Lorsqu'une onde sonore arrive dans l'oreille et dans la cochlée, elle se propage dans l'endolymphe comme une vague. Les cils de ces cellules sont similaires à des algues oscillant sous l'effet de cette vague. Leur mouvement transforme l'onde en signal électrique transmis au cerveau.

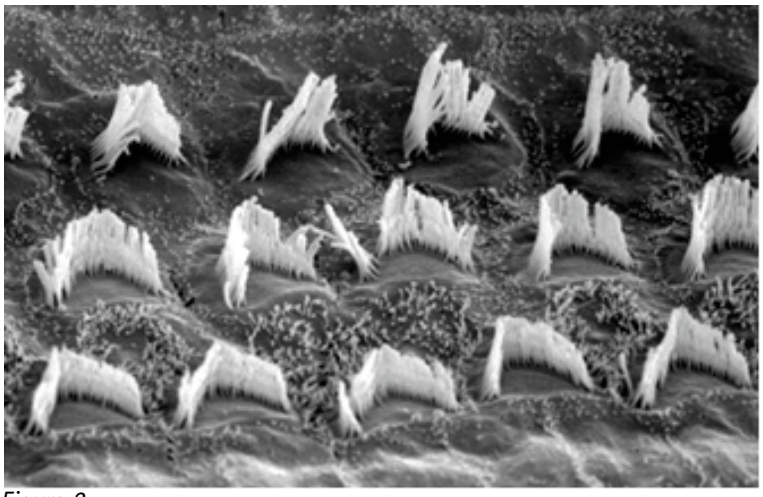


Figure 2
Photo des cellules ciliées de l'oreille interne (microscope électronique).
(http://www.aecom.yu.edu/aif/gallery/haircells/haircell.htm)

L'organe impliqué dans le maintien de l'équilibre, l'appareil vestibulaire, situé lui aussi dans l'oreille interne, est constitué de trois canaux en forme de demi cercle (les canaux semi-circulaires), disposés perpendiculairement les uns aux autres (*figure 1*). Ils sont remplis de la même endolymphe que la cochlée, et contiennent eux-aussi des cellules ciliées. Lorsque la personne bouge, ses mouvements sont détectés par les cellules ciliées. La disposition des canaux en trois plans perpendiculaires permet au cerveau de percevoir les mouvements de la tête dans toutes les directions possibles (en haut, en bas, en rotation et en inclinaison).

Dans la maladie de Menière, un excès d'endolymphe (hydrops endolymphatique) dans l'oreille interne semble à l'origine des symptômes. Présent en excès, ce liquide augmente la pression dans la cochlée et les canaux semi-circulaires, ce qui empêche les cellules ciliées de percevoir les ondes sonores ou les mouvements correctement. Les signaux d'audition et d'équilibre qui sont envoyés au cerveau sont donc erronés, « brouillés », voire contradictoires.

Lorsque des renseignements contradictoires concernant la position du corps parviennent au cerveau (signalant par exemple que le corps est à la fois debout et couché), cela provoque une crise de vertiges, car le cerveau ne sait pas comment réagir. Les acouphènes sont des bruits parasites, qui n'existent pas en réalité mais qui sont générés par la cochlée qui interprète la surpression de liquide comme une onde sonore.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de maladie de Menière ?

Le diagnostic est relativement facile à faire pour le médecin, lorsqu'une personne présente à la fois des vertiges, une baisse de l'audition et des acouphènes, survenant sous forme de crises qui se répètent. Cependant, il s'agit d'un diagnostic d'élimination, c'est-à-dire qu'il ne peut être confirmé qu'une fois que toutes les autres causes possibles de vertiges, bourdonnements et surdité ont été éliminées. Le diagnostic de maladie de Menière ne peut donc être évoqué qu'après plusieurs crises de vertiges.

En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Pour confirmer le diagnostic de maladie de Menière ou pour évaluer l'ampleur de l'atteinte, plusieurs examens sont habituellement effectués.

Tests audiométriques

Pour déterminer l'importance de la baisse d'audition, des tests auditifs sont réalisés, dans une cabine spéciale insonorisée. Ils consistent à écouter une série de sons, transmis par un casque posé sur les oreilles, chaque oreille étant testée séparément. Les résultats du test (représentés sur un graphique ou audiogramme) indiquent les sons les plus faibles que la personne est capable d'entendre à différentes fréquences (Hertz).

L'examen est également réalisé sans casque, à l'aide d'un vibrateur posé derrière l'oreille, qui envoie des vibrations à l'oreille interne. Ces deux tests permettent de préciser quelles sont les parties de l'oreille responsables de la perte d'audition (l'oreille interne dans le cas de la maladie de Menière).

Enfin, l'audiométrie comporte des tests de répétition de mots simples, présentés à différentes intensités, de façon à évaluer le retentissement de la perte auditive en terme de compréhension.

Les épreuves caloriques (ou épreuve de Barany)

Les étourdissements (survenant par exemple après avoir tourné sur soi-même plusieurs fois), provoquent naturellement des mouvements involontaires des yeux (nystagmus), qui donnent l'impression que tout continue à tourner même si l'on est immobile.

Les épreuves caloriques consistent à enregistrer ces mouvements involontaires des yeux (à l'aide d'une caméra vidéo adaptée sur un masque) après avoir provoqué un vertige par stimulation de l'organe de l'équilibre. Cette stimulation est obtenue en introduisant successivement de l'eau chaude et de l'eau froide dans chaque oreille. Chez les personnes atteintes de la maladie de Menière, les mouvements des yeux sont anormaux, montrant que l'oreille interne n'est plus capable de rétablir l'équilibre normalement.

Ce test peut être un peu désagréable mais il est indolore, et la sensation vertigineuse induite s'estompe habituellement en quelques minutes. Ce test est important pour évaluer le niveau d'atteinte de l'oreille interne.

Les épreuves rotatoires

Elles permettent de vérifier que le vestibule fonctionne bien lorsque le malade tourne sur lui-même (sur une chaise en rotation), à différentes vitesses et sur des durées variables.

Les potentiels évoqués auditifs

C'est l'enregistrement de l'activité électrique des voies auditives jusqu'au cerveau en réaction à des stimulations sonores. Cet examen se pratique dans une cabine insonorisée avec un casque, les oreilles étant stimulées successivement par des sons brefs (20 clics par seconde environ). L'enregistrement se fait par une électrode placée sur la peau derrière l'oreille et dure de ½ heure à une heure. Il est surtout utile pour détecter certaines anomalies du nerf auditif qui donnent des symptômes proches de ceux de la maladie de Menière.

Imagerie médicale

Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont parfois nécessaires pour observer le cerveau et écarter certaines causes de vertiges ou de surdité (comme les tumeurs

du cerveau ou des nerfs auditifs).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

A son début, la maladie peut être difficile à distinguer d'autres affections à l'origine de vertiges, de sifflements d'oreilles et de baisse de l'audition. Les principales causes à écarter sont l'otospongiose (maladie héréditaire caractérisée surtout par une surdité qui évolue progressivement et des acouphènes), les otites chroniques, et les « neurinomes de l'acoustique » ou schwannomes vestibulaires (tumeurs bénignes des nerfs vestibulaires et auditifs).

Parfois, les symptômes évoquent certaines affections sans rapport avec l'oreille, comme les crises migraineuses (avec vomissements et sensations vertigineuses) ou une chute de la concentration de sucre dans le sang (hypoglycémie), d'origine variable.

Les examens décrits ci-dessus permettent au médecin de reconnaître ces différentes maladies.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'existe aucune forme de dépistage de la maladie de Menière.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La maladie de Menière n'est pas une maladie héréditaire à proprement parler, c'est-à-dire qu'elle ne se transmet pas directement aux enfants. Cependant, il est possible que certains gènes favorisent la survenue de la maladie, rendant certaines personnes plus susceptibles que d'autres de la développer. A ce jour, les gènes en cause ne sont toutefois pas connus.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement qui guérisse de la maladie de Menière de façon définitive. Cependant, plusieurs mesures thérapeutiques permettent de limiter les symptômes et de vivre mieux avec cette maladie. Le traitement vise d'une part à traiter la crise vertigineuse et d'autre part à réduire la fréquence et l'intensité des crises (traitement de fond).

Traitement des crises

Il vise à atténuer les vertiges et les symptômes associés (anxiété, nausées, vomissements).

Il fait appel à trois types de médicaments : les anxiolytiques (benzodiazépines) qui entraînent une diminution de la sensibilité du système vestibulaire, les anti-vertigineux (comme l'acétyl-leucine), et les médicaments anti-vomissements (anti-émétiques). Ces médicaments sont donnés par injections intraveineuses en cas de crise grave, en patch, en suppositoires, ou par voie orale si la crise est modérée. La dose est fixée par le médecin et la durée

du traitement, la plus brève possible, est généralement de deux ou trois jours. De ce fait, ces médicaments induisent peu d'effets secondaires. Enfin, des solutions de médicaments dits diurétiques (mannitol notamment) peuvent être injectées par perfusion, et ce même au moment des crises. Le repos est nécessaire après une crise, mais il faut éviter de rester trop longtemps alité.

Traitement de fond

Il vise à améliorer la qualité de vie en diminuant la fréquence des crises vertigineuses et en prévenant autant que possible la détérioration de l'audition. Il consiste le plus souvent à faire baisser la pression du liquide dans l'oreille interne, mais ses résultats sont très aléatoires.

Certains anti-vertigineux, en particulier la bétahistine, permettent ainsi d'atténuer la sévérité des nausées et des étourdissements en cas de crise de vertige et de diminuer les acouphènes.

Dans certains cas, des médicaments diurétiques (hydrochlorothiazide, triamtérène ou acétazolamide), qui incitent les reins à excréter davantage de liquide (et font donc uriner le malade), peuvent aider à diminuer la pression dans l'oreille interne. Cependant, s'ils sont mal utilisés ou mal dosés, ils peuvent entraîner une déshydratation et une baisse de la pression sanguine, et parfois des allergies cutanées, une modification du taux de potassium sanguin, des troubles digestifs, une fatigue, des maux de tête, des troubles du sommeil... Ils doivent donc être pris sous contrôle médical strict.

Certains antihistaminiques (médicaments destinés à traiter les allergies) semblent efficaces, mais leur efficacité n'a pas été clairement démontrée.

Les corticoïdes (anti-inflammatoires) sont parfois utilisés en cas d'échec des autres médicaments. Ils diminuent l'intensité des vertiges et des bourdonnements. Ils peuvent être administrés par voie orale, en injections dans le muscle (intramusculaires) ou à travers le tympan (voie transtympanique). Cependant, ils peuvent entraîner des effets indésirables multiples : hypertension, troubles digestifs, prise de poids, risque accru d'infection...

Rééducation vestibulaire

Lorsque les médicaments ne sont pas suffisamment efficaces, les personnes atteintes peuvent entreprendre une rééducation vestibulaire. Il s'agit d'une spécialité de la physiothérapie destinée aux personnes souffrant de vertiges, étourdissements et troubles de l'équilibre causés par une anomalie de l'appareil vestibulaire. Cette rééducation est encadrée par une équipe spécialisée dans les troubles de l'équilibre, travaillant en collaboration avec les médecins oto-rhino-laryngologistes (ORL). Plusieurs exercices peuvent être effectués, à l'aide d'un fauteuil rotatoire, de dispositifs permettant de travailler les mouvements oculaires, d'un trampoline, ou encore de lunettes spéciales (dites de Frenzel ou de vidéonystagmoscopie) permettant d'observer les mouvements des yeux.

Ces exercices permettent de rééduquer l'équilibre en renforçant les mécanismes complémentaires qui interviennent normalement dans l'équilibre pour compenser l'atteinte vestibulaire due à la maladie de Menière.

Traitement « pressionnel »

En absence d'effet du traitement médicamenteux et de la rééducation vestibulaire, un traitement dit « pressionnel » peut être proposé. Il consiste tout d'abord à mettre en place une sorte de drain ou aérateur transtympanique, qui est un tube traversant le tympan. La mise en place du drain est réalisée sous anesthésie locale ou générale. Dans un certain

nombre de cas, la mise en place du drain réduit significativement la fréquence et l'intensité des crises. Si ce n'est pas le cas, il est possible de compléter ce traitement « pressionnel » à l'aide d'un appareil spécial, utilisé deux à trois fois par jour, qui permet de délivrer de l'air pulsé dans l'oreille à travers le drain. Ce système permet parfois de compléter l'effet du drain pour équilibrer la pression de l'oreille interne (*figure 3*).

Figure 3
Dispositif de traitement pressionnel.
(http://www.xomed.com/xomed_products_meniett.html)

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Les traitements cités précédemment permettent de contrôler la maladie dans près de 80 % des cas. Cependant, lorsque les vertiges restent invalidants malgré un traitement médicamenteux et/ou pressionnel, une intervention chirurgicale peut être proposée.

Interventions chirurgicales

Décompression du sac endolymphatique

Elle consiste à faire diminuer la pression dans l'oreille interne en décomprimant et éventuellement en ouvrant la poche qui contient l'endolymphe pour drainer un peu du liquide. On parle de décompression du sac endolymphatique. Cette opération s'effectue sous anesthésie générale, et est surtout préconisée dans les formes bilatérales.

Labyrinthectomie chimique

Son principe est de détruire les cellules du vestibule par injections à travers le tympan d'un produit toxique pour l'oreille interne (en général un antibiotique de la famille des aminosides comme la gentamicine). Les injections sont répétées jusqu'à l'obtention de l'arrêt des crises vertigineuses. Ce traitement est généralement bien toléré, même si le malade peut se sentir instable pendant une certaine période, le temps de s'adapter.

Labyrinthectomie chirurgicale

Certains médecins proposent également d'enlever ou de détruire complètement l'oreille interne (aussi appelée labyrinthe), du côté atteint. Cette opération détruit complètement l'audition.

Neurotomie vestibulaire

Une autre opération peut être pratiquée dans certains cas, lorsque la décompression du sac endolymphatique n'a pas d'effet. Il s'agit de la neurotomie vestibulaire, qui consiste à sectionner le nerf de l'équilibre qui transmet les informations du vestibule au cerveau. C'est une opération assez délicate, qui préserve généralement l'audition mais requiert une hospitalisation assez longue.

Ces trois dernières techniques doivent rester réservées aux personnes qui ne peuvent être aidées par aucune autre méthode, puisqu'elles détruisent définitivement l'oreille interne

ou le nerf vestibulaire. La labyrinthectomie ne se fait qu'en cas de perte sévère d'audition, puisque le malade est définitivement sourd après l'opération. Elle peut également être recommandée aux personnes qui souffrent de crises de Tumarkin, du fait de la gravité potentielle des chutes.

Prise en charge de l'audition et des acouphènes

En cas d'acouphènes invalidants et/ou de perte d'audition importante, des appareillages auditifs spécialisés peuvent permettre de masquer les acouphènes et parfois d'améliorer l'audition. Les acouphènes semblent moins difficiles à supporter lorsqu'ils sont noyés dans le bruit environnant et lorsque l'on parvient à les ignorer, c'est pourquoi les techniques de relaxation offrent souvent de bons résultats.

Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels en sont les risques ?

Les traitements permettent d'atténuer les crises et de les rendre plus supportables, mais ils n'ont pas d'influence démontrée sur l'évolution de la maladie. S'ils ne permettent en aucun cas de guérir définitivement, leurs effets permettent le plus souvent d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique représente une part très importante du traitement. Il est en effet particulièrement stressant de vivre avec une maladie qui peut à tout moment entraîner des crises de vertiges (particulièrement avant un événement important). Or, l'angoisse et le stress favorisent la survenue des crises : il est donc primordial d'apprendre à vivre avec la maladie, de l'accepter du mieux possible et de gérer l'anxiété qu'elle génère. Quant aux acouphènes, ils peuvent être très difficiles à supporter, et sont dans certains cas à l'origine de dépression importante et d'isolement, de perte d'emploi... Le soutien psychologique, en plus d'autres méthodes (relaxation, yoga...), permet en général d'améliorer ces troubles. Certains malades doivent en outre bénéficier d'un traitement antidépresseur. Les membres de la famille peuvent également ressentir le besoin de se faire soutenir psychologiquement car la maladie d'un proche est source d'angoisse et de bouleversements au quotidien.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Certaines règles diététiques semblent améliorer les résultats du traitement et diminuer les accès de vertiges ou leur intensité. Ainsi, il est recommandé de suivre un régime peu salé et de boire peu d'eau. Une bonne hygiène alimentaire est également bénéfique : il est préférable de réduire la consommation de caféine, des produits gras, de chocolat, d'alcool et de sucre. Il est recommandé d'arrêter de fumer.

Il est préférable d'éviter l'exposition aux bruits intenses et le stress en général. Chez certaines personnes, écouter de la musique peut « masquer » les acouphènes et permettre de se détendre.

Enfin, il est conseillé de tenir à jour un calendrier des crises de vertiges pour évaluer l'efficacité du traitement et découvrir les facteurs déclenchants éventuels.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de la maladie de Menière est assuré au niveau des consultations d'oto-rhino-laryn-

gologie (ORL) ou de neurologie, en relation avec le médecin traitant.

En cas de crise prolongée, si les vomissements persistent plus de 24 heures (12 heures pour un enfant) et que le malade ne peut pas boire normalement, il est nécessaire de consulter son médecin pour trouver un moyen de faire cesser la crise et éviter la déshydratation.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les personnes ayant une maladie de Menière peuvent porter sur elles une carte spéciale mentionnant qu'elles en sont atteintes. En cas de vertige, cela permet aux personnes qui se trouvent avec le malade de savoir quels moyens mettre en œuvre pour l'aider (numéros des personnes à joindre). Il est également nécessaire de faire connaître au personnel soignant la nature et la dose de tout traitement en cours afin d'éviter les associations incompatibles de médicaments ou les surdosages éventuels.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, cette maladie ne peut absolument pas être prévenue.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie de Menière peut être très difficile à vivre et a un impact sur tous les aspects de la vie.

Les personnes atteintes vivent dans la crainte des crises, qui sont également impressionnantes pour l'entourage. Ces crises de vertiges, imprévisibles, rendent souvent les malades vulnérables, anxieux voire dépressifs, parfois même agressifs. Ils sont affaiblis par les nausées et l'incapacité de se tenir debout durant plusieurs heures.

Le fait de mal entendre est également très frustrant. A la crainte de voir survenir les vertiges s'ajoute parfois l'incapacité progressive à « déchiffrer » ce que les gens disent, ce qui pousse les personnes atteintes de maladie de Menière à s'isoler avec un sentiment de dévalorisation et d'altération de l'image de soi. Quant aux acouphènes, leurs allées et venues contribuent à fatiguer et à énerver le malade. Une prise en charge psychologique peut alors être utile pour faire face à ces aspects de la maladie.

De plus, pendant une période de crise, il peut être difficile d'exercer une activité professionnelle et de participer à la vie familiale. Certaines activités quotidiennes, comme la conduite, peuvent devenir très dangereuses et sont contre-indiquées. L'activité sportive peut également être entravée par le risque de survenue de vertiges inopinés. La peur des déplacements contraint souvent les malades à cesser leurs activités momentanément et à ne pas sortir de chez eux. En effet, les chutes, principal risque des vertiges, peuvent survenir n'importe où et peuvent donc être graves. Pour des trajets ou des activités à risque, le malade peut avoir besoin d'être accompagné, du moins tant que les troubles ne sont pas contrôlés. Ces restrictions peuvent être temporaires et revues en cas d'amélioration sous traitement. Dans certains cas, certains postes de travail tels que la conduite d'engins, les travaux sur échafaudages ou en hauteur, nécessitent une réorientation professionnelle, loin d'être évidente lorsqu'on est atteint d'une maladie chronique.

La détérioration de l'audition constitue un autre problème, moins dangereux mais néanmoins potentiellement handicapant dans la vie de tous les jours, qu'il s'agisse de la vie familiale, professionnelle, ou sociale. Parfois une réorganisation totale de la vie de la personne est nécessaire.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche est actuellement orientée vers l'identification des causes et des facteurs environnementaux et biologiques susceptibles d'être à l'origine de la maladie de Menière ou des accès de vertige. Elle porte également sur le lien entre le mouvement du liquide endolymphatique, l'audition et l'équilibre. L'étude des cellules ciliées de l'oreille interne responsables de ces fonctions vise à comprendre comment s'effectue la transformation de l'énergie sonore et du mouvement en messages nerveux dans la maladie de Menière. La compréhension de ce mécanisme permettrait peut-être de définir une stratégie préventive et un traitement curatif.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie et aux troubles de l'équilibre. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Les personnes atteintes peuvent s'adresser à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pour bénéficier d'un plan personnalisé de compensation du handicap (aides financières, humaines...). Elles peuvent éventuellement obtenir une carte d'invalidité.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Olivier Sterkers - Docteur Didier Bouccara

Consultation du centre de référence des surdités congénitales et d'origine génétique (adultes)
Service d'oto-rhino-laryngologie
Hôpital Beaujon
100 Boulevard du Général Leclerc, Clichy

Docteur Evelyne Ferrary

Chirurgie mini-invasive robotisée
INSERM U 867
Faculté de médecine Xavier Bichat, Paris

Association France Acouphènes

France Acouphènes

La maladie de Moya Moya

Syndrome de Moya Moya (de Moyamoya)

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Moya Moya Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Moya Moya ?

La maladie de Moya Moya (ou de Moyamoya) est une affection rare des vaisseaux qui amènent le sang au cerveau. Elle se caractérise par le rétrécissement progressif, voire l'obstruction, des artères situées à la base du crâne, ce qui entraîne un apport insuffisant de sang, et donc d'oxygène, au cerveau. Les signes qui en résultent sont généralement des paralysies d'un bras ou d'une jambe, des maux de tête, des troubles de la vision et du langage, des crises d'épilepsie... Ils peuvent être permanents ou passagers. La maladie de Moya Moya survient habituellement sans cause apparente. Lorsqu'elle apparaît associée à une autre affection qui entraîne un rétrécissement progressif des artères de la base du cerveau, on parle alors de « syndrome » de Moya Moya ou de Moya Moya secondaire.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence de la maladie de Moya Moya (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) varie en fonction des populations. En France, elle est estimée à 1 cas sur 300 000 habitants environ. Au Japon, où elle a été initialement décrite, la maladie serait 10 fois plus fréquente, avec 1 cas sur 30 000 personnes environ.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie touche toutes les populations, mais elle est beaucoup plus fréquente au Japon et dans les populations d'origine asiatique.

La maladie de Moya Moya touche principalement les enfants, entre 5 et 15 ans, mais également les adultes, surtout entre 30 et 40 ans. Les filles semblent plus souvent atteintes que les garçons.

A quoi est due cette maladie ?

La cause exacte de la maladie de Moya Moya est inconnue. Elle peut être isolée (sans qu'il y ait d'autre maladie associée). On parle donc de maladie de Moya Moya. Dans un petit nombre de cas, elle est familiale, c'est-à-dire que plusieurs membres de la famille présentent la maladie. Des facteurs génétiques sont donc impliqués dans ces cas, sans qu'aucun gène n'ait pour l'instant pu être identifié. Les cas familiaux sont très rares (*voir « Aspects génétiques »*).

Au cours de la maladie, les grosses artères amenant le sang au cerveau (*figure 1*) se rétrécissent progressivement (sténose), ce qui empêche le sang de passer normalement. Pour compenser ce ralentissement de la circulation sanguine, d'autres vaisseaux, plus fins, se développent peu à peu. C'est un peu comme si une autoroute était embouteillée et que l'on construisait des routes secondaires pour contourner le bouchon. Observé par artériographie (*voir plus loin*), le réseau de petits vaisseaux de secours nouvellement formés a un aspect nuageux ou en « volutes de fumée », ce qui se dit « moyamoya » en japonais.

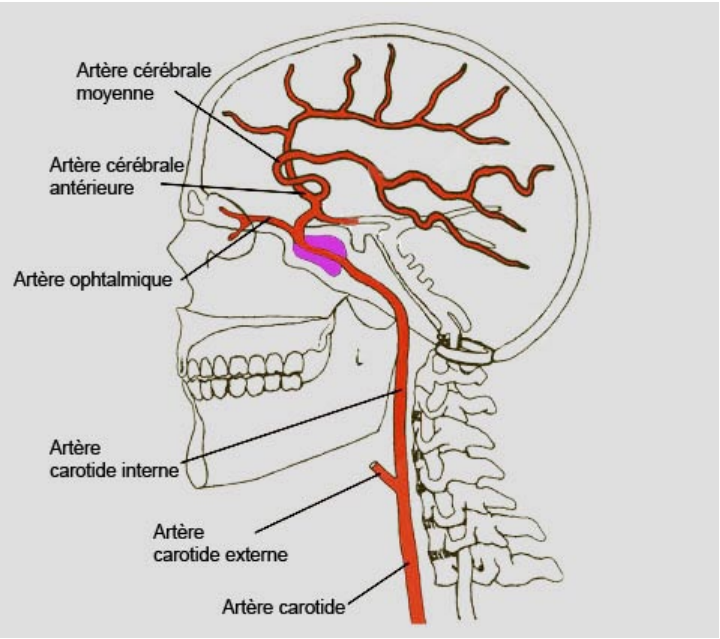


Figure 1
L'artère carotide interne est l'artère principale qui permet d'amener le sang au cerveau. C'est elle qui est généralement atteinte dans la maladie de Moya Moya. Elle se divise pour donner l'artère cérébrale antérieure et l'artère cérébrale moyenne, qui peuvent également se rétrécir.
(http://radiologynotes.servehttp.com/vascular/vascular.htm)

Parfois, elle est la conséquence d'une autre maladie, comme par exemple la drépanocytose, la trisomie 21, ou encore d'une tumeur située à la base du crâne qui a été traitée par radiothérapie. On parle alors de syndrome de Moya Moya.

Est-elle contagieuse ?

Non, la maladie de Moya Moya n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la maladie sont très variables d'une personne à l'autre.

Chez les enfants comme chez les adultes, la maladie se manifeste principalement par des accidents vasculaires cérébraux (AVC), souvent appelés « attaques » en langage courant. Ils surviennent lorsqu'une zone du cerveau est soudainement privée d'irrigation (on les nomme alors AVC ischémique ou infarctus cérébral) ou lorsqu'un petit vaisseau sanguin éclate et qu'un peu de sang se répand dans le cerveau (on les nomme alors AVC hémorragique ou hémorragie cérébrale).

Les AVC peuvent entraîner différents symptômes qui apparaissent brutalement. Souvent, il s'agit d'une faiblesse ou d'une paralysie d'un membre ou d'un côté du corps (hémiplégie), ou d'une perte de la sensibilité d'une partie du corps (engourdissement, picotements anormaux). Concrètement, cela peut se traduire par le fait que la personne n'est plus capable de tenir sa fourchette, que l'une des jambes, voire les deux, se « dérobe(ent) », ou qu'elle est soudainement incapable de bouger l'un de ses bras, par exemple. Chez les enfants, ces troubles surviennent parfois en cas de contrariétés ou de pleurs.

Les AVC peuvent également provoquer des troubles de la parole ou de langage (difficultés à parler ou régression du langage) ou de la vision, ainsi que des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements (rendant la marche maladroite).

Ces troubles peuvent s'installer de façon durable ou être passagers (on parle alors d'accidents ischémiques transitoires).

Les enfants peuvent également souffrir d'importants maux de tête, de vertiges, et présenter un retard scolaire lié à des difficultés d'apprentissage ou de mémorisation.

Enfin, certains malades ont également des crises d'épilepsie. Les manifestations des crises sont variables : mouvements ou convulsions (secousses musculaires, tremblements, raideurs), troubles de la sensibilité et des sens (fourmillements, engourdissements, hallucinations auditives, visuelles...), troubles psychiques (peur panique, troubles de la mémoire, confusion, perte de connaissance, absences) ou encore salivation excessive, perte d'urine... Les crises peuvent toucher tout le corps (crises généralisées) s'accompagnant le plus souvent d'une perte de connaissance, ou une partie limitée (un bras, par exemple) ou une moitié du corps (crises partielles).

Dans certains cas, les AVC à répétition finissent par endommager les fonctions intellectuelles et certains enfants deviennent plus « lents » ou commencent à présenter des difficultés d'apprentissage. D'autres encore peuvent perdre en partie ce qu'ils avaient appris (comme le langage). De même, chez les adultes, les capacités intellectuelles peuvent régresser à cause de la maladie.

Les adultes ayant une maladie de Moya Moya présentent les mêmes symptômes que les enfants, mais les AVC sont, le plus souvent, dus à une hémorragie cérébrale. Cependant, il peut s'agir, comme chez les enfants, d'infarctus cérébral.

Comment expliquer les symptômes ?

Le plupart des symptômes s'expliquent par l'irrigation sanguine insuffisante au niveau du cerveau. Certaines zones cérébrales ne reçoivent pas assez d'oxygène pour fonctionner normalement. Les symptômes dépendent de la zone touchée : troubles de la vision, de la motricité, de la sensibilité... La répétition des épisodes de « privation » d'oxygène peut endommager définitivement les zones touchées, ce qui explique que certaines séquelles soient permanentes.

Par ailleurs, chez les adultes surtout, si les petits vaisseaux sanguins complémentaires

nouvellement formés permettent d'assurer un minimum d'irrigation sanguine, il sont plus fragiles que les vaisseaux normaux. Il existe donc un risque supplémentaire de saignement au niveau de ce réseau de vaisseaux, ce qui peut provoquer des hémorragies cérébrales. De plus, ces petits vaisseaux anormaux peuvent se boucher à leur tour.

Quelle est son évolution ?

Le rétrécissement des artères qui irriguent le cerveau est progressif : en l'absence de traitement, les symptômes s'aggravent et le risque d'AVC augmente.

Le risque principal de la maladie est donc l'apparition de problèmes neurologiques définitifs, et notamment l'apparition éventuelle d'un déficit intellectuel dû à un endommagement du cerveau. La perte de la parole ou les troubles du mouvement sont également fréquents mais la rééducation permet parfois de limiter les séquelles. Environ la moitié des malades présenteraient une détérioration intellectuelle.

Dans certains cas, la maladie de Moya Moya peut être fatale (environ 10 % des adultes et 4 % des enfants), généralement à cause d'une hémorragie cérébrale.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Moya Moya ?

Lorsque les premiers symptômes surviennent, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est souvent réalisée en premier lieu. Cet examen indolore consiste à obtenir des images précises du cerveau, en plaçant le malade dans un appareil qui produit un champ magnétique. Il permet de mettre en évidence les lésions du cerveau (hémorragie ou infarctus).

Cependant, l'examen qui permet de confirmer le diagnostic de maladie de Moya Moya est l'angiographie cérébrale. C'est un examen radiologique, utilisant des rayons X, qui permet d'observer les vaisseaux sanguins aux rayons X, après injection dans le sang d'un produit dit « de contraste » qui permet de mieux visualiser les vaisseaux. Chez les personnes atteintes de la maladie de Moya Moya, les images des vaisseaux du cerveau sont très révélatrices : elles mettent en évidence la présence d'un réseau anormal de vaisseaux en « volutes de fumée » (*figure 2*).

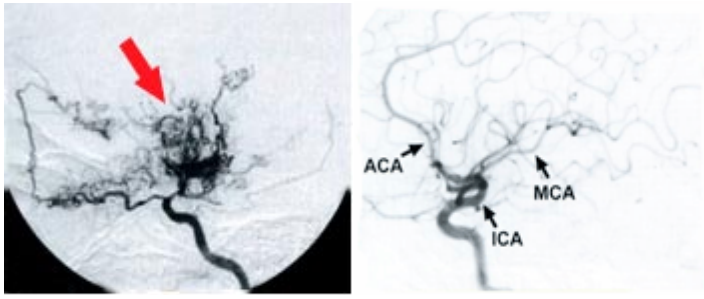


Figure 2
A gauche, angiographie montrant des artères normales. A droite, angiographie d'une personne atteinte de la maladie de Moya Moya.De petits vaisseaux en « volute de fumée » apparaissent pour pallier le rétrécissement de l'artère carotide interne ou de ses branches (artères cérébrales antérieure ou moyenne).
MCA : artère cérébrale moyenne
ACA : artère cérébrale antérieure
ICA : artère carotide interne
(http://www.stanfordhospital.com/clinicsmedServices/COE/neuro/moyamoyaDisease/default)

Cet examen permet, par ailleurs, d'évaluer la sévérité du rétrécissement des artères.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

La découverte d'une maladie de Moya Moya nécessite la recherche d'une éventuelle cause pour déterminer s'il existe une maladie qui pourrait l'expliquer, ou s'il s'agit d'une forme sans cause apparente (c'est-à-dire idiopathique).

L'IRM du cerveau permet déjà d'éliminer certaines causes comme des malformations des vaisseaux du cerveau présentes à la naissance, ou la présence d'une tumeur.

Cependant, d'autres examens sont généralement réalisés. Les analyses de sang permettent notamment de rechercher une maladie du sang (comme un déficit en protéine C qui favorise la formation de caillots sanguins (sortes de bouchons constitués de petits éléments du sang, les plaquettes), ou une drépanocytose, maladie caractérisée par des globules rouges anormaux qui peuvent obstruer les vaisseaux). Elles permettent également, avec des analyses d'urine, de détecter les maladies « métaboliques » (comme l'homocystinurie, parfois responsable d'AVC).

Le syndrome de Moya Moya peut être associé à d'autres maladies, comme la neurofibromatose de type 1 (ou maladie de Recklinghausen), une maladie génétique qui se caractérise par des taches couleur café au lait , des « taches de rousseur » au niveau des aisselles et de l'aine, des petites excroissances cutanées ou des boules sous la peau (neurofibromes)... Le diagnostic de neurofibromatose, s'il n'est pas déjà connu, est basé sur des examens ophtalmologiques et dermatologiques.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les AVC sont relativement fréquents dans la population générale, surtout chez les personnes âgées, chez les fumeurs ou chez les personnes ayant une hypertension artérielle, un diabète ou un taux de cholestérol élevé. Chez les adultes, la maladie de Moya Moya n'est donc pas forcément évoquée lors des premiers symptômes d'AVC. Cependant, l'angiographie cérébrale permet d'orienter le médecin vers une maladie de Moya Moya.

Chez les enfants, en revanche, les AVC sont extrêmement rares. Ils peuvent être dus à plusieurs maladies qui vont être systématiquement recherchées, comme expliqué ci-dessus.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Dans la très grande majorité des cas, la maladie de Moya Moya est sporadique, c'est-à-dire qu'il n'existe qu'un seul cas dans une famille.

Très rarement, la maladie est familiale (au moins deux cas survenant dans la même famille). Les formes familiales sont toutefois exceptionnelles en Europe (environ 2 %). Au Japon, où la maladie est plus fréquente, environ 10 % des cas de Moya Moya sont familiaux. Dans ces familles, le mode de transmission d'une génération à l'autre n'est pas clairement déterminé. Les chercheurs pensent que le risque que les personnes apparentées développent la maladie

est un peu augmenté, sans qu'on puisse l'évaluer de façon exacte.

En revanche, lorsque le syndrome de Moya Moya est la conséquence d'une maladie génétique héréditaire (par exemple la neurofibromatose), il existe un risque pour les frères et sœurs d'être également atteint de cette maladie génétique (sans qu'on puisse prévoir s'ils développeront également un syndrome de Moya Moya).

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Exceptionnellement, il peut arriver qu'au cours d'une IRM cérébrale effectuée pour un tout autre motif (traumatisme par exemple), les médecins découvrent le rétrécissement des artères cérébrales sans qu'aucun symptôme ne soit encore présent.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Non, le diagnostic prénatal n'est pas réalisable.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ?

Il n'y a pas de traitement qui permette d'empêcher le rétrécissement des artères du cerveau, mais il existe des moyens de limiter les symptômes.

Chirurgie

Le plus souvent, une opération chirurgicale peut être envisagée, en particulier dans les formes précoces de la maladie. Le choix d'une telle intervention peut être difficile et se fait après concertation entre la famille et les équipes médicales, en fonction de l'âge du malade, de son état et de ses symptômes. Tous les malades ne sont toutefois pas de bons « candidats » à la chirurgie, qui peut s'avérer parfois plus dangereuse que bénéfique.

L'objectif de l'opération est d'apporter du sang aux zones du cerveau souffrant du manque d'oxygène. Cela se fait en « détournant » des vaisseaux qui irriguent d'autres régions (comme le cuir chevelu, les muscles des tempes...) et en les amenant vers le cerveau. Ces vaisseaux dérivés vont alors se développer et assurer une irrigation « palliative », en contournant les artères cérébrales devenues trop étroites (on parle de revascularisation). Plusieurs techniques de chirurgie sont employées pour dériver les vaisseaux.

- La multicrâniostomie consiste à faire plusieurs petits trous dans les os du crâne de façon à y faire passer des vaisseaux du cuir chevelu pour que ceux-ci se développent vers les zones mal irriguées du cerveau.

- L'anastomose temporo-sylvienne consiste à raccorder l'artère temporale (qui passe au niveau de la tempe à l'extérieur du crâne) à l'artère cérébrale moyenne dans le cerveau.

- Par ailleurs, certains chirurgiens pratiquent également une anastomose ou un pontage de l'artère carotide obstruée, c'est-à-dire qu'ils posent un petit conduit (bout de vaisseau ou tube en plastique) qui contourne la zone rétrécie de l'artère carotide interne, faisant emprunter une déviation au sang. Cette opération est la plus délicate et est donc moins pratiquée.

La différence d'efficacité entre ces techniques chirurgicales n'est pas bien déterminée et les chirurgiens choisissent généralement la solution la moins agressive et la plus facilement réalisable, notamment chez les jeunes enfants. En cas d'échec, une autre approche chirurgicale peut être envisagée. Chaque opération est discutée au cas par cas.

Médicaments

Comme certains vaisseaux du cerveau sont plus étroits du fait de la maladie, il y a plus de risque que des caillots sanguins se forment et contribuent à obstruer ces vaisseaux. Des médicaments qui empêchent l'agrégation des plaquettes et donc la formation de caillots (anti-agrégants plaquettaires), comme l'aspirine, sont parfois donnés aux malades à titre préventif mais leur efficacité n'est pas clairement prouvée. De plus, ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignement dans le cerveau.

Dans certains cas, des médicaments vasodilatateurs (inhibiteurs des canaux calciques) peuvent être prescrits. Ils entraînent une dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins ce qui permet au sang d'y circuler plus facilement. Ils permettent parfois de soulager les maux de tête.

En cas de crises d'épilepsie, des médicaments antiépileptiques peuvent être prescrits.

Rééducation

Après un AVC, une rééducation doit être organisée par une équipe pluridisciplinaire pour essayer de récupérer le plus de facultés possibles, au niveau du langage, des mouvements mais aussi des capacités intellectuelles. Les enfants, tout comme les adultes, ont des capacités de récupération souvent impressionnantes qui doivent absolument être exploitées au mieux grâce à des exercices adaptés.

Ainsi, la kinésithérapie est indispensable pour prendre en charge les éventuels troubles moteurs (marche, équilibre, coordination des mouvements...). En cas de troubles de la parole, une rééducation orthophonique est conseillée. Les séances de kinésithérapie et d'orthophonie sont remboursées par la Sécurité Sociale.

En cas de séquelles importantes, des séances de psychomotricité peuvent aider le malade à vivre avec son handicap et à accepter l'image de son corps, lui permettant de s'adapter à son environnement.

En ce qui concerne la prise en charge des troubles intellectuels, elle peut passer par la participation à des séances collectives (avec d'autres malades par exemple), permettant de stimuler le malade, d'éviter son isolement et de limiter le sentiment d'être une charge pour l'entourage.

En cas de perte d'autonomie (ralentissement intellectuel, troubles du comportement, difficultés motrices importantes), le malade peut avoir besoin d'une aide spécialisée à domicile, voire d'être hospitalisé en maison médicale spécialisée, afin de l'assister dans la vie quotidienne (hygiène, alimentation).

Quels sont les bénéfices et les risques du traitement ?

De manière générale, les enfants répondent mieux à la chirurgie que les adultes.

Le pronostic des personnes opérées est plutôt bon, même si certaines améliorations ne sont visibles que 6 à 12 mois après l'intervention. Plusieurs interventions sont parfois nécessaires.

Il s'agit cependant d'opérations lourdes et le risque lié à l'anesthésie est plus important

chez les malades en raison d'une mauvaise vascularisation du cerveau et de la fragilité des vaisseaux (risque important d'hémorragie). Il est important d'en discuter avec l'anesthésiste avant l'opération pour évaluer les risques encourus.

Par ailleurs, lorsque le malade a été victime d'un AVC grave et prolongé, les parties endommagées du cerveau le sont malheureusement de façon définitive. Même si le malade peut « récupérer » certaines facultés, il se peut qu'il présente des séquelles permanentes sur lesquelles l'opération chirurgicale n'aura aucun effet.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

A différents moments, la famille et le malade peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique.

L'annonce du diagnostic est un moment difficile, car il s'agit d'une maladie qui touche le cerveau et qui est potentiellement handicapante, aussi bien sur le plan physique que mental. De plus, l'évolution de la maladie est imprévisible et la peur d'un AVC important (qui peut causer des dommages irréversibles graves, comme une paralysie, des troubles de la vision...) contribue à plonger certains malades ou leurs parents dans une anxiété difficile à supporter. Pour cette raison, le soutien d'un psychologue peut être d'une grande aide.

Quand la maladie survient chez un enfant, il est particulièrement difficile pour les parents d'apprendre à le soigner sans le surprotéger, à maintenir la communication au sein du couple et de la famille et à gérer le sentiment de jalousie, ou même de culpabilité, que peuvent ressentir les frères et sœurs de l'enfant malade. De plus, la prise de décision concernant une éventuelle opération peut être difficile et les parents doivent être encadrés et soutenus.

Diverses méthodes de relaxation peuvent également être utiles pour apprendre à gérer l'angoisse et réussir à faire face à la maladie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il n'y a pas de recommandation particulière, mais il est toutefois préférable d'avoir une bonne hygiène de vie et, pour les adultes, de ne pas fumer (car cela augmente le risque d'AVC).

De même, la pilule contraceptive ou le traitement hormonal donné lors de la ménopause peuvent augmenter le risque de maladies cardio-vasculaires (s'ajoutant au risque lié à la maladie de Moya Moya). Généralement, pour éviter toute prise de risque inutile, le traitement hormonal n'est maintenu que s'il apporte un réel bénéfice sur les symptômes liés à la ménopause (traitement des bouffées de chaleur...), et ce sur une durée limitée.

Par ailleurs, une pilule ne comprenant que des progestatifs (sans œstrogènes) est généralement préférée à la pilule classique.

Comment se faire suivre ?

Le suivi des personnes atteintes de la maladie de Moya Moya est assuré dans des consultations de neurologie hospitalière spécialisées. La fréquence des visites et des examens est déterminée par l'équipe médicale.

Certains symptômes doivent néanmoins alerter le malade ou ses parents et le(s) pousser à consulter en urgence.

Ainsi, un AVC peut se traduire par des troubles soudains de la vision ou du langage, des

difficultés soudaines à bouger un membre (il devient par exemple difficile d'écrire), des troubles de la coordination des mouvements... De même, en cas de violents maux de tête, il est conseillé de consulter rapidement son médecin.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est important d'informerles médecins du diagnostic de Moya Moya. Les risques liés à l'anesthésie étant importants, il est nécessaire que le malade soit pris en charge par un anesthésiste expérimenté connaissant cette maladie et ses spécificités.

Enfin, il est impératif de signaler au personnel soignant quels sont les traitements en cours et leur dose. Cette précaution permet d'éviter les associations de médicaments incompatibles et les éventuels surdosages.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, à ce jour, il n'existe aucun moyen de prévenir la survenue de la maladie de Moya Moya.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Etre atteint d'une maladie qui touche le cerveau, associée au risque de handicap physique et/ou intellectuel est extrêmement difficile. Cependant, on ne peut pas savoir si les malades auront des séquelles définitives ou non, et quelles fonctions seront touchées (vision, langage, marche...). Les conséquences de la maladie sont très variables d'une personne à l'autre.

Il est donc tout à fait possible de mener une vie normale en étant atteint de la maladie de Moya Moya.

Cependant, chez certaines personnes, les AVC peuvent laisser des séquelles handicapantes, peuvent compromettre l'autonomie du malade.

Ainsi, dans certains cas, pour les adultes, la cessation de l'activité professionnelle s'impose, ou du moins une réorientation ou une réorganisation du temps de travail. De plus, en cas d'AVC, une hospitalisation suivie d'une rééducation souvent longue sont indispensables pour permettre aux malades de se rétablir et de récupérer le plus de fonctions possible.

Pour beaucoup d'enfants, une scolarisation normale peut être assurée et aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, qui permet de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie.

Pour les enfants souffrant de déficits importants (troubles de la vision, du langage, difficultés scolaires importantes), une scolarité effectuée dans une classe d'intégration scolaire pour les élèves handicapés (CLIS), avec moins d'éléves et avec un enseignement aménagé, peut s'avérer nécessaire et être plus rassurante. Les CLIS permettent aussi de ménager du temps pour des séances indispensables d'orthophoniste, de psychomotricité ou de kinésithérapie.

Dans certains cas, l'éducation et les soins peuvent se faire à domicile, grâce au SESSAD (Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile).

Grossesse

Il est possible d'avoir des enfants en étant atteinte de la maladie de Moya Moya, en bénéficiant d'un suivi médical adapté. En effet, les anesthésies étant risquées, les précautions nécessaires doivent être prises. Il est donc important de discuter avec son médecin de tout désir de grossesse ou si une grossesse est en cours.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche vise à mieux comprendre les mécanismes responsables du rétrécissement des artères cérébrales. Les rares cas familiaux sont étudiés pour essayer d'identifier un ou plusieurs gènes responsables de la maladie.

Sur le plan clinique, des essais thérapeutiques sont envisagés, notamment pour évaluer l'efficacité des médicaments « vasodilatateurs » ou « neuroprotecteurs ».

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou en consultant **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits. D'autre part, les Services Régionaux d'Aides et d'Informations (SRAI) aident et accompagnent les familles dans les démarches quotidiennes en les mettant en contact avec des techniciens d'insertion (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, travailleurs sociaux, ...).

En France, certains malades atteints de la maladie de Moya Moya peuvent être pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux (exonération du ticket modérateur). Les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Selon leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron, qui permet de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées, peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la

législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Dominique Hervé - Professeur Hugues Chabriat

Centre de Référence des maladies Vasculaires Rares du Cerveau et de l'Oeil
Hôpital Lariboisière, Paris

Association Tanguy Moya Moya

La maladie de Stargardt

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Stargardt. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Stargardt ?

La maladie de Stargardt est une affection de l'œil liée à une altération progressive (dystrophie) de la région centrale de la rétine ou macula (voir figure 1). Elle se manifeste par la survenue rapidement progressive, chez l'enfant, d'une baisse importante de l'acuité visuelle des deux yeux, non réversible. Elle a été décrite pour la première fois en 1909 par Karl Stargardt. Cette maladie est d'origine génétique.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La maladie de Stargardt est la dystrophie maculaire héréditaire la plus fréquente. Sa prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est estimée à 1 pour 20 000 à 30 000 dans la forme typique de l'enfant.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Elle atteint les enfants avant l'âge de 20 ans (surtout de 7 à 12 ans), quels que soient leur sexe ou leur origine géographique.

A quoi est-elle due ?

Cette maladie est d'origine génétique. A l'inverse d'autres maladies rétiniennes, elle est due aux altérations d'un seul gène : *ABCA4* situé sur le chromosome 1, dans la région 1p22.1. Le gène *ABCA4* porte l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine impliquée dans le passage de dérivés de la vitamine A à travers les membranes cellulaires. La perte de fonction de la protéine entraîne une accumulation de ceux-ci. Ce gène est actif uniquement dans la rétine. Plusieurs anomalies (mutations) différentes de ce gène peuvent être à l'origine de la maladie. Ces mutations entraînent une diminution de l'activité de la protéine qui n'est toutefois pas nulle. Le même gène *ABCA4* peut être à l'origine d'autres

maladies rétiniennes (rétinites pigmentaires, Dystrophie des cônes et des bâtonnets (*cone rod dystrophy*), Stargardt de l'adulte) lorsqu'on est en présence de mutations différentes plus ou moins sévères ; de ce fait, la fréquence de toutes les maladies liées à des anomalies du gène *ABCA4* augmente à 1 sur 10 000.

Enfin, beaucoup plus rarement, la maladie de Stargardt peut être due à d'autres gènes que *ABCA4*.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ? Quelle est son évolution ?

- Dans la forme habituelle, les enfants se plaignent, entre l'âge de 7 et 12 ans, d'une baisse assez rapide de la vision précise entraînant une diminution de l'acuité visuelle. Cette atteinte touche les deux yeux (bilatérale) et est relativement symétrique. L'acuité visuelle continue à baisser assez rapidement et de façon inéluctable pour atteindre en deux ou trois ans un chiffre de 1/10ème à 1/20ème. Cependant, les personnes atteintes ne deviennent pas aveugles car elles gardent le plus souvent une vision périphérique leur permettant de se déplacer, d'être autonomes et indépendantes.

- Une forme plus tardive de la maladie a été décrite en 1965 par Franceschetti. Il s'agit aussi d'une dystrophie de la macula. L'aspect de l'examen ophtalmologique est semblable mais la maladie a un début plus tardif vers l'âge de 20 ans. L'évolution de cette forme est également plus lente et moins sévère. Le gène responsable de cette forme est le même que celui à l'origine de la forme de l'enfant mais les mutations sont différentes. Il s'agit donc de deux formes cliniques de la même maladie.

Comment expliquer les symptômes ?

La rétine est constituée de cellules réceptrices, sensibles à la lumière (photorécepteurs). Ces cellules convertissent le signal lumineux qu'elles reçoivent en impulsions électriques, transmises par le nerf optique jusqu'à la partie du cerveau où elles sont « transformées » en images. Il y a deux sortes de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets. Les cônes sont situés dans la partie centrale de la rétine ou macula et servent à la vision de jour (diurne),

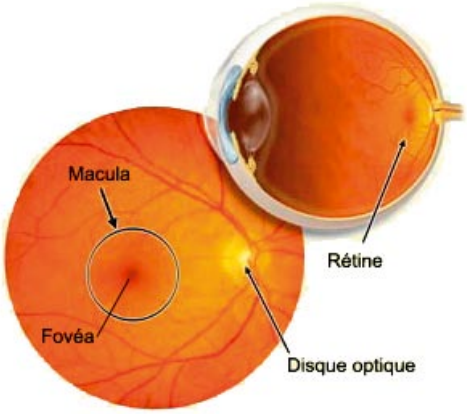


Figure 1
Vue de l'oeil montrant la rétine
(extrait du site www.lecerveau.mcgill.ca)

fine et précise ainsi qu'à la vision des couleurs. Les bâtonnets localisés dans tout le reste de la rétine sont nécessaires à la vision nocturne. Dans la maladie de Stargardt, l'atteinte porte sur les cônes alors que les bâtonnets sont épargnés. Cela explique que cette maladie entraîne surtout une atteinte de la vision précise et des couleurs alors que le champ visuel est conservé permettant aux malades de se déplacer sans se cogner.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Stargardt ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la maladie est évoqué en premier lieu sur les manifestations et sur l'âge du malade.

L'examen du fond d'œil, fait par un médecin ophtalmologiste, avec une petite lampe (ophtalmoscope) après avoir dilaté la pupille avec un collyre approprié, permet d'observer la rétine. L'aspect est assez caractéristique, révélant une lésion de la macula souvent associée à des tâches jaunâtres autour de la macula. Il n'y a pas d'anomalie des vaisseaux ni de la zone d'émergence du nerf optique (papille).

L'angiographie à la fluorescéine, permet la visualisation des lésions aperçues au fond d'oeil. Cet examen est une photographie du fond d'œil réalisée après injection dans une veine (intraveineuse) d'un colorant fluorescent. Elle révèle un aspect particulier que l'on appelle le « silence choroïdien », ainsi appelé en raison du retard à l'injection de la choroïde (une des enveloppes de l'œil) par la fluorescéine. La choroïde apparaît donc noire (en anglais, « dark choroid »), sans visualisation du « pommelé » choroïdien qui est l'aspect normal en l'absence de toute pathologie. Cepedant, ce signe n'est pas constant. Un autre examen, l'autofluorescence du fond de l'oeil, révèle un aspect très carctéristique de la rétine et devrait, de plus en plus, remplacer l'angiographie à la fluoresceïne.

L'examen de la vision des couleurs révèle au début de la maladie un trouble de la distinction entre le vert et le rouge. Plus tard, dans l'évolution de la maladie, la vision des couleurs sera très altérée sans axe prioritaire.

Les tests fonctionnels comme l'électrorétinogramme, qui enregistre l'activité électrique de la rétine et donc sa capacité à transmettre les informations visuelles, sont habituellement normaux car la maladie atteint le plus souvent uniquement la région maculaire (centrale). Cependant, dans les cas assez rares où la rétine périphérique est touchée, l'électrorétinogramme peut être altéré, traduisant l'atteinte du champ visuel.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

L'ophtalmologue cherchera à différencier la maladie de Stargardt des autres dégénérescences rétiniennes et notamment des dégénérescences maculaires. Cette distinction peut être difficile lorsque manquent le silence choroïdien et les tâches péri-maculaires.

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La maladie de Stargardt est récessive autosomique, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu en même temps de leur père et de leur mère, le gène altéré (gène muté) sont atteints (figure 2). Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes si les deux mutations sont identiques, ou hétérozygotes composites, si les mutations sont différentes), alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et soeurs dans une famille. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1 sur 4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade. Pour les malades, le risque de donner naissance à des enfants atteints à leur tour, longtemps considéré comme faible, a été réévalué à 1 sur 60 à 1 sur 100 compte tenu de la fréquence élevée des porteurs asymptomatiques (qui s'ignorent) de mutations du gène *ABCA4* à l'état hétérozygote dans la population générale. Les autres membres de la famille ont un risque faible d'avoir un enfant atteint, sauf en cas de mariage entre cousins.

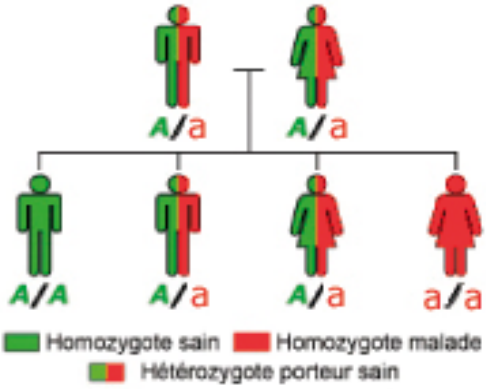


Figure 2
Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la maladie de Stargardt (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.
l'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Orphaschool : Transmission des maladies génétiques (www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png).

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal est théoriquement possible pour les grossesses ultérieures d'un couple ayant déjà eu un enfant atteint, soit si les deux mutations (une sur chaque copie du gène) ont été identifiées chez le malade, soit, lorsqu'il s'agit d'un cas familial, si l'on peut repérer les chromosomes porteurs des gènes anormaux dans cette famille. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique sur les villosités choriales du trophoblaste (le tissu embryonnaire qui va former le placenta et qui provient uniquement du foetus), après biopsie du trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée ou par prélèvement des cellules amniotiques

par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à 16 semaines. Néanmoins, il est extrêmement important que les parents demandeurs aient plusieurs concertations avec un médecin spécialiste en génétique médicale et une équipe de psychologues afin de préciser la demande exacte du couple, de mesurer la gravité de la maladie dans la famille qui peut placer la demande en dehors des limites des lois de bioéthique, d'informer des risques liés à la technique de prélèvement (fausses couches dans un faible pourcentage des cas, différent selon le type de ponction) et enfin d'informer le couple des progrès thérapeutiques à venir.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique pour cette affection. Néanmoins, des précautions importantes doivent être prises. La première est le port de verres teintés pour filtrer 100 % des rayons UV dont on connaît la dangerosité pour les patients atteints de dégénérescence maculaire. La seconde est d'éviter la prise de compléments alimentaires riches en vitamine A et/ou en bêta-carotène. En effet, des études récentes ont démontré un effet bénéfique sur les lésions rétiniennes de la réduction de l'apport de vitamine A dans la rétine. Enfin, il faut savoir que des traitements médicamenteux connaissent un développement très encourageant dans plusieurs laboratoires de recherche dans le monde.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Malgré l'absence de traitements curatifs, diverses aides « basse vision » peuvent être utiles aux personnes atteintes. En effet, ces personnes gardent un résidu de vision qui peut souvent être amélioré par des appareils spéciaux. Il s'agit d'aides optiques comme des lunettes grossissantes, des loupes, des télescopes ou d'aides non-optiques qui consistent en un ensemble d'articles susceptibles de faciliter les activités de la vie quotidienne : livres et revues à gros caractères, cartes à jouer à gros numéros, cadrans de téléphone et calculatrices à gros caractères, montres parlantes… Un éclairage accru est essentiel.

Enfin des aides électroniques comme des systèmes de télévision en circuit fermé avec appareils grossissants et dispositifs de lecture informatisés intégrés sont utiles dans certaines circonstances (voir figure 3).

Figure 3
exemple d'aide électronique à la lecture
(extrait du site www.amoq.org)

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique est indispensable, surtout au moment du diagnostic, à la fois pour l'enfant et sa famille. En effet, cette affection chronique qui conduit en quelques mois à la malvoyance est souvent difficile à comprendre et à faire comprendre à l'entourage car ces personnes qui ne peuvent plus lire continuent à déambuler aisément, à faire du vélo, voire de la moto de petite cylindrée.

Comment se faire suivre ?

Le diagnostic est fait par un médecin ophtalmologiste. Il est ensuite recommandé de rencontrer un médecin généticien connaissant les maladies oculaires. Ce médecin va pouvoir expliquer aux parents le mode de transmission de la maladie et les risques encourus par les frères et sœurs du malade.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La baisse importante de l'acuité visuelle a bien entendu un retentissement important sur la vie de ces enfants. Cependant la scolarité peut, dans un certain nombre de cas, se faire en milieu scolaire ordinaire avec un agrandissement des documents et livres scolaires, l'emploi d'un ordinateur portable permettront à l'enfant de poursuivre sa scolarité. Par ailleurs, certaines activités sportives (vélo, ski,...) sont possibles en étant encadrées. L'orientation professionnelle devra être adaptée aux capacités visuelles.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La connaissance du gène a permis de mieux comprendre les mécanismes d'action à l'origine de la maladie. Il reste actuellement à franchir l'étape du traitement curatif de la maladie. Différentes voix de recherche existent : médicaments agissant sur le métabolisme de la vitamine A en particulier, transplantation de cellules rétiniennes, thérapie génique....

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées aux maladies de la rétine. Vous trouverez ses coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** www.orphanet.fr.

Les prestations sociales en France

Les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation

du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur José-Alain Sahel

Centre de référence des dystrophies rétiniennes héréditaires
Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Docteur Christian Hamel

Centre de référence des affections sensorielles génétiques
Service d'ophtalmologie
Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier

Docteur Josseline Kaplan

Consultation de génétique ophtalmologique
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Retina France

Fédération Nationale des Déficients Visuels

Association Nationale des Parents d'Enfants Aveugles

La maladie de Still de l'adulte

Syndrome de Wissler-Fanconi

La maladie
Le diagnostic
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur La maladie de Still de l'adulte. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Still de l'adulte?

La maladie de Still de l'adulte, ou débutant à l'âge adulte, aussi appelée syndrome de Wissler-Fanconi, est un rhumatisme inflammatoire rare, caractérisé principalement par des pics de fièvre au cours desquels surviennent des éruptions cutanées, accompagnés ou non de douleurs articulaires. Des maux de gorge y sont fréquemment associés.

La maladie de Still survient plus souvent chez l'enfant (également sous le nom d'arthrite chronique juvénile), chez qui elle est aussi mieux connue. Il est fort probable que la forme apparaissant à l'âge adulte soit une réactivation de la forme juvénile. Par convention, la maladie de l'adulte débute à partir de 16 ans.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Il est difficile d'estimer le nombre de personnes atteintes de cette maladie, puisque les manifestations cliniques peuvent être très variables et les épisodes peu fréquents. La prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment précis) de la maladie de Still est un peu plus d'un adulte sur 100 000. En France, on pense qu'il y a chaque année 1 à 2 nouveaux cas sur 1 000 000 de personnes (incidence).

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie de Still de l'adulte touche légèrement plus de femmes que d'hommes, quel que soit leur âge. Cependant, sa fréquence d'apparition est plus grande entre 16 et 35 ans. On la trouve dans toutes les populations, mais elle est légèrement plus fréquente dans certaines régions du monde, comme le Japon, sont légèrement plus touchées.

A quoi est-elle due ?

On ignore la cause exacte de la maladie de Still. Des études ont évoqué la probabilité d'un

terrain génétique favorable, rendant certaines personnes plus susceptibles que d'autres de développer la maladie. Chez ces individus génétiquement « prédisposés », la maladie pourrait être la conséquence d'une réaction démesurée de l'organisme vis-à-vis d'un microbe, d'un virus, ou d'un aliment.

Une autre hypothèse suggère qu'il s'agit d'une maladie auto-immune, dans laquelle le système immunitaire s'attaque à des cellules de son propre organisme comme si elles lui étaient étrangères.

Est-elle contagieuse ?

La maladie de Still n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Still de l'adulte débute généralement par des symptômes diffus, comme une grande fatigue ou une fièvre isolée. Cependant, elle évolue et se caractérise après environ un mois par trois symptômes majeurs : des pics de fièvre quotidiens, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires (arthralgies).

La fièvre intermittente est présente chez tous les patients. En général, des accès de fièvre élevée (plus de 39°C) surviennent tous les jours à peu près à la même heure (en fin d'après midi ou en soirée) et s'estompent en moins de quatre heures.

La fièvre est souvent accompagnée à son point culminant par une éruption cutanée de couleur saumon (dans 72 % des cas), surtout sur le tronc et les membres. L'éruption cutanée ne provoque pas de démangeaisons.

Les douleurs articulaires sont également présentes dans la majorité des cas (64% à 100% selon les études). Les grosses articulations sont les plus touchées : genoux, poignets, et chevilles, mais toutes peuvent être concernées. Les articulations enflent le plus souvent quelque temps après la survenue de l'éruption cutanée et de la fièvre.

Les douleurs musculaires sont elles aussi une manifestation fréquente. Elles apparaissent souvent en même temps que la fièvre.

Une augmentation du volume des ganglions lymphatiques (adénopathie) et des maux de gorge (douleurs pharyngées) sont courants.

Chez 50 à 75 % des patients, on observe une augmentation du volume du foie (hépatomégalie).

Plus rarement, les personnes atteintes souffrent d'inflammation de l'enveloppe des poumons (pleurite, 25% des cas), d'inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite, 25% des cas) et d'augmentation du volume de la rate (splénomégalie, 40 % des cas).

Enfin, on trouve chez la grande majorité des malades (85 %) une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang.

Comment expliquer les symptômes ?

Ne connaissant pas les causes de la maladie, il est difficile d'en expliquer les symptômes, même si des hypothèses existent, notamment au sujet des douleurs articulaires, qui résultent de l'inflammation du tissu qui tapisse la cavité articulaire. L'inflammation est la réaction naturelle de l'organisme à une lésion, mais on ne sait pas pourquoi elle se déclenche lors la maladie de Still de l'adulte. Une des hypothèses concerne la probable suractivité de

protéines jouant un rôle dans le processus d'inflammation, les cytokines de type 1. Un excès de ces protéines a été mis en évidence chez des patients atteints de la maladie de Still, ce qui pourrait expliquer la fièvre et les douleurs articulaires.

Quelle est son évolution ?

La maladie de Still évolue de manière imprévisible : les crises peuvent être chroniques (espacées de plusieurs semaines ou mois), ou sporadiques (espacées de plusieurs années). Il arrive même que la maladie ne se manifeste qu'une fois avant une guérison spontanée.

Le médecin ne peut en aucun cas prédire précisément l'évolution de la maladie ou son retentissement sur la vie de tous les jours.

Trois formes d'évolution existent donc, chacune concernant environ un tiers des malades :

- **Forme monocyclique de la maladie** : il n'y a qu'un épisode de la maladie dans toute la vie des patients, qui guérissent pour la plupart spontanément en moins d'un an (environ 9 mois)

- **Forme intermittente ou polycyclique** : il y a plusieurs épisodes de crise, séparés par plusieurs mois ou années, avec une rémission complète entre chaque épisode. Les crises deviennent de moins en moins sévères au fil du temps. Les symptômes articulaires peuvent être présents ou non.

- **Forme persistante chronique** : la fièvre et les autres symptômes s'estompent, mais les manifestations articulaires chroniques persistent et peuvent être sévères, conduisant rapidement à l'érosion des articulations (qui doivent parfois être remplacées par des prothèses).

Cela étant, dix ans après le début de leur maladie, la moitié des patients ont une usure articulaire nécessitant une prise en charge thérapeutique pour soulager les douleurs.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte ?

Aucun des signes cliniques de la maladie ne permet d'établir le diagnostic de façon certaine, d'autant que plusieurs autres affections ont des manifestations similaires. Il s'agit donc d'un diagnostic « d'exclusion » : le médecin doit d'abord éliminer une à une les maladies ressemblantes (infections, cancers, autres formes d'arthrite...).

Sachant que tous les symptômes ne sont pas présents au début de la maladie, la présence d'une fièvre intermittente et de douleurs articulaires (polyarthrite) depuis au moins six semaines est indispensable au diagnostic.

Les experts ont par ailleurs défini des critères cliniques majeurs ou mineurs permettant d'établir le diagnostic de la maladie de Still (voir tableau plus bas). Ainsi, le mode de diagnostic « de Yamaguchi » permet de considérer le diagnostic comme définitif en présence d'au moins cinq critères dont deux majeurs (fièvre, douleurs articulaires, éruption cutanée caractéristique, augmentation du nombre de globules blancs). S'il n'y a que des critères mineurs (maux de gorge, problème hépatique, présence de ganglions, ou augmentation du volume de la rate), la maladie de Still est « probable ».

Par ailleurs, les analyses sanguines peuvent apporter des arguments de poids pour confirmer

le diagnostic.

En plus de l'élévation importante du nombre de globules blancs (ou leucocytes), on peut mesurer la vitesse de sédimentation du sang qui est élevée, traduisant la présence d'une inflammation.

Quant au taux de ferritine (qui est la protéine de stockage du fer), il est environ cinq fois plus élevé que la normale chez les patients atteints de la maladie de Still. Et proportionnellement, les personnes atteintes ont moins de ferritine « glycosylée », qui est une forme de ferritine particulière, que la normale. En effet, chez les individus sains, 50 à 80% de la ferritine est naturellement glycosylée, et ce taux tombe à 20-50% chez les personnes ayant une maladie inflammatoire quelconque. Chez les malades atteints de la maladie de Still de l'adulte, cette fraction de ferritine glycosylée est souvent inférieure à 20 %.

Même s'il n'est pas suffisant, ce critère, facilement mesurable par prise de sang, est un bon marqueur de la maladie de Still de l'adulte.

Le diagnostic de cette maladie reste malgré tout difficile et long à établir, notamment en raison de la rareté de la maladie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

La maladie de Still de l'adulte peut être confondue avec plusieurs maladies aux symptômes similaires, mais des critères spécifiques à chacune de ces pathologies doivent permettre au médecin de les différencier.

Les principales maladies à éliminer afin de confirmer le diagnostic de la maladie de Still sont :

- les autres rhumatismes tels que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou la fièvre rhumatismale aiguë,

- les maladies inflammatoires comme la polymyosite ou la périartérite noueuse,

- les infections comme la tuberculose, la toxoplasmose, la mononucléose infectieuse, certaines formes d'abcès profonds voire une septicémie,

- certains cancers comme les lymphomes et les leucémies

- certaines maladies virales (rubéole, oreillons, cytomégalovirus), qui peuvent être exclues dès que les symptômes persistent au-delà de trois mois.

Toutes ces maladies peuvent néanmoins être écartées grâce à des tests sanguins appropriés, ou à des examens supplémentaires.

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Tout d'abord, l'analyse du taux de ferritine permet d'éliminer plusieurs maladies et d'aider à confirmer le diagnostic de la maladie de Still.

Un bilan hépatique peut parfois être pratiqué pour mettre en évidence la présence éventuelle d'un dysfonctionnement du foie (hépatite biologique).

Quant aux examens sanguins complémentaires, ils vont permettre d'éliminer les maladies dont les symptômes peuvent être confondus avec ceux de la maladie de Still.

La plupart des patients ayant la maladie de Still ont un nombre élevé de globules blancs, comme s'ils avaient une infection mais l'hémoculture (la mise en culture du sang pour re-

chercher des germes) ne permet pas de déceler d'agents infectieux.

Les tests sanguins permettant de diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde (recherche du facteur rhumatoïde) et le lupus érythémateux disséminé (recherche d'anticorps anti-nucléaires) sont négatifs.

Par ailleurs, le profil sanguin peut permettre d'identifier les maladies sanguines cancéreuses, mais une biopsie de la moelle osseuse ou d'un ganglion est parfois nécessaire.

Seule la distinction entre la maladie de Still de l'adulte et la fièvre rhumatismale aiguë est plus compliquée. Les symptômes sont identiques, à ceci près que l'inflammation de la plèvre (pleurite) et la présence de ganglions sont rares dans la seconde affection. La différence majeure est que la fièvre rhumatismale aiguë survient deux à quatre semaines après une pharyngite (causée par des streptocoques).

MODE DE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE
Mode de diagnostic de Yamaguchi
Au moins 5 critères doivent être présents, dont deux majeurs : Critères majeurs • Fièvre> 39 °C pendant plus d'une semaine • Douleur ou inflammation de l'articulation pendant plus de 2 semaines • Eruptions cutanées • Augmentation du nombre de globules blancs Critères mineurs • Maux de gorge • Augmentation du volume des ganglions • Problème de foie (élévation des transaminases) • Facteur Rhumatoïde et Anticorps anti- nucléaires négatifs

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Il n'est pas possible de dépister cette maladie, ni même de savoir quelles sont, parmi les personnes atteintes, celles qui risquent de souffrir de crises récurrentes ou de séquelles articulaires.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas de traitement spécifique pour la maladie de Still, mais plusieurs médicaments ont été testés dans le but de limiter l'intensité des symptômes d'une part, et de contrôler l'évolution de la maladie d'autre part.

En période de crise, pour faire baisser la fièvre et soulager les douleurs articulaires, le

traitement de base repose sur l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ne contenant pas de cortisone) comme l'ibuprofène.

Cependant, ces anti-inflammatoires ne sont efficaces que chez 7 à 15% des patients atteints de la maladie de Still.

La majorité des patients doit ainsi suivre un traitement à base de corticostéroïdes (parfois appelés « corticoïdes») qui sont des anti-inflammatoires stéroïdiens s'avérant très efficaces (réponses dans 76 à 95 % des cas pour les manifestations articulaires), mais avec de nombreux effets secondaires.

La prednisone, par exemple, est fréquemment utilisée pour atténuer les symptômes les plus pénibles de la maladie.

Dans les cas où même l'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'une corticothérapie n'est pas efficace, des médicaments ciblant le processus inflammatoire, semblables à ceux utilisés contre la polyarthrite rhumatoïde, sont proposés. Cependant, ces anti-rhumatismaux sont utilisés de manière plus anecdotique, et l'on manque de recul pour connaître exactement leur efficacité. Ainsi, on trouve :

- Le méthotrexate, très utilisé contre les rhumatismes (bon rapport efficacité / tolérance), mais qui ne doit pas être associé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Des immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide) qui sont parfois prescrits, mais qui peuvent provoquer des troubles digestifs, une diminution de la résistance aux infections, des troubles sanguins pouvant entraîner une propension aux hémorragies sous-cutanées et aux ecchymoses, des troubles respiratoires ou cardiovasculaires.

Plusieurs traitements de fond sont souvent combinés pour améliorer l'efficacité, en plus du traitement à base de corticoïdes.

Enfin, étant donné que la maladie de Still peut toucher des organes internes, certaines personnes atteintes doivent prendre des médicaments pour le cœur ou les poumons ainsi que des médicaments contre le diabète.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Les symptômes comme la fièvre, les douleurs et les éruptions cutanées sont assez bien contrôlés par les anti-inflammatoires et surtout les glucocorticoïdes, même si leur efficacité varie d'un malade à l'autre. Les anti-rhumatismaux, eux, sont nettement moins efficaces : seuls 40 % des patients ayant une forme réfractaire aux anti-inflammatoires y répondent favorablement. Quant au tiers des patients qui développe une forme chronique persistante de la maladie, les séquelles articulaires sont inévitables : à terme, 3 personnes atteintes sur 8 auront besoin d'une prothèse de la hanche à cause de dommages articulaires trop importants.

Quels sont les risques du traitement ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires indésirables, à court ou long terme.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement bien tolérés mais ils peuvent entraîner des effets secondaires indésirables, et notamment des troubles gastro-intestinaux pouvant être sévères (gastrite, hémorragie digestive, ulcère). L'administration simultanée d'un médicament destiné à protéger l'estomac est souvent nécessaire. Lors des traitements

prolongés, des vertiges et acouphènes peuvent apparaître. Enfin, chez des sujets à risque, une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir.

Les corticoïdes sont très efficaces, mais leur administration prolongée est responsable d'effets secondaires chez beaucoup de malades : le traitement doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et ne doit jamais être interrompu subitement. Parmi les effets secondaires, on trouve une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une ostéoporose (une déminéralisation des os), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et vont commencer à s'estomper quand les doses diminuent. Toutefois, il est important de noter que le médecin adaptera les doses à chaque cas afin d'obtenir le plus grand bénéfice tout en limitant au maximum les effets indésirables. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Le traitement aux glucocorticoïdes a de nombreux effets secondaires et influe sur le physique mais aussi sur le psychique. La vigilance peut donc être diminuée, l'humeur et le comportement légèrement modifiés. Par ailleurs, afin de contrer la prise de poids rapide, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sels (à cause de la rétention d'eau), ce qui est une contrainte supplémentaire.

Après l'arrêt de la corticothérapie, les effets secondaires cessent, mais un état dépressif peut s'installer.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Face à certaines formes de la maladie de Still réfractaires à tous les traitements classiques (AINS, corticoïdes, méthotrexate), de nouveaux médicaments issus de la « biothérapie » ont été testés avec succès sur certains patients. Ces médicaments sont des copies de substances biologiques naturelles, que l'on améliore, modifie ou détourne de leur rôle habituel. On les appelle également « modificateurs de la réponse biologique ».

Ainsi, les anti TNF-alpha (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) ont montré leur efficacité et peuvent être une alternative intéressante. Ils permettent de bloquer les TNF-alpha, molécules produites naturellement par l'organisme favorisant l'inflammation chronique (cytokines).

Enfin, l'arrivée sur le marché de l'anakinra a apporté de nouveaux espoirs dans le traitement des maladies inflammatoires. Il s'agit d'un immunosuppresseur empêchant l'action des interleukines 1 alpha et bêta, molécules favorisant l'inflammation, et son administration, seul ou en association avec le méthotrexate, serait une bonne option thérapeutique. Reste à conduire des essais thérapeutiques comparatifs, ce qui est difficile en raison de la rareté de la maladie de Still.

Ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires comme une réaction douloureuse au point d'injection (surtout au début du traitement), des maux de tête, et un risque accru d'infections (respiratoires, urinaires, etc).

Enfin, la chirurgie est nécessaire lorsqu'une articulation est trop endommagée et doit être remplacée par une prothèse.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique peut être souhaitable car la maladie de Still a des retentissements sur la vie quotidienne (fièvre élevée, grande fatigue), surtout lorsqu'elle s'étend sur une longue période. Par ailleurs, le traitement à base de glucocorticoïdes étant assez lourd, un soutien psychologique peut être utile.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

La maladie de Still de l'adulte ayant des répercussions sur l'état des articulations, il est nécessaire de les « ménager » . Il faut éviter de soumettre les articulations à des contraintes excessives en portant des charges trop lourdes par exemple. L'exercice reste néanmoins un bon moyen de soulager la douleur (en renforçant les muscles) et de freiner la détérioration des articulations, tout en aidant à maintenir un poids de santé.

Les activités comme la natation et la marche peuvent atténuer la douleur tout en contribuant au maintien de la force, de la souplesse et de la capacité cardiovasculaire. Cependant, il est nécessaire de les pratiquer en suivant les consignes du médecin.

Comment se faire suivre ?

La détérioration des articulations pouvant entraîner un handicap fonctionnel parfois important, il est important d'être régulièrement suivi par un spécialiste (rhumatologue).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

Peut-on prévenir cette maladie?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La période initiale de la maladie, du fait de l'absence de diagnostic, peut être inquiétante. Puis, la multiplication des examens et le début du traitement jusqu'à la stabilisation de la maladie, est une période longue qui nécessite de nombreuses consultations à l'hôpital.

Outre les symptômes physiques, les personnes atteintes de la maladie de Still présentent souvent des signes de détresse psychologique et de dépression. Les fièvres quotidiennes, la fatigue, les douleurs articulaires, et l'incertitude quant à l'évolution de la maladie peuvent peser sur la vie sociale et professionnelle. Cependant les symptômes peuvent être tout à fait bien contrôlés, notamment grâce à la corticothérapie.

Si la majorité des malades vit tout à fait normalement entre les crises, certains patients auront malheureusement des séquelles invalidantes. Cette maladie peut en effet endommager sérieusement les articulations, et notamment les poignets et les hanches. Elle peut également altérer le fonctionnement des poumons et du cœur.

En revanche, il est important de préciser que la maladie de Still n'empêche absolument pas d'avoir des enfants. Tout projet de grossesse doit néanmoins être évoqué avec son médecin, afin d'éviter les conséquences dues aux médicaments sur le fœtus.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur la maladie de Still concerne d'une part la découverte de nouveaux traitements plus efficaces, et d'autre part la compréhension des mécanismes en cause dans la maladie. Après la découverte de l'utilité de la biothérapie, une équipe a récemment montré l'efficacité d'injections intraveineuses d'immunoglobulines sur les symptômes de la maladie.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'y a pas en France d'association consacrée spécifiquement à cette maladie. Néanmoins, il est possible de se rapprocher des associations consacrées aux maladies inflammatoires chroniques. Vous trouverez leurs coordonnés sur Orphanet (www.orpha.net) ou en appelant Maladies Rares Info Services au 08 10 63 19 20 Numéro azur, prix d'un appel local.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 08 10 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Bruno Fautrel
Service de rhumatologie
CHU de La Salpêtrière - Paris

Association Lupus Plus
AFL +

La maladie de Strümpell-Lorrain

Paraplégie spastique familiale

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Strümpell-Lorrain. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Strümpell-Lorrain ?

La maladie de Strümpell-Lorrain ou paraplégie spastique familiale est une maladie génétique du système nerveux, touchant en particulier la moelle épinière et le cervelet (structure située en dessous du cerveau et servant à coordonner les mouvements). Cette affection peut prendre différentes formes :

- Précoces (survenant dès l'enfance) ou tardives (survenant à l'âge adulte),

- Pures ou complexes

Dans les formes pures, la maladie se traduit par une raideur (spasticité) et une faiblesse prédominant aux membres inférieurs. Dans les formes complexes, d'autres manifestations peuvent s'ajouter comme des anomalies des yeux, une surdité, une déficience intellectuelle, des anomalies cutanées...

La maladie de Strümpell-Lorrain est connue depuis longtemps puisqu'elle a été décrite en 1880 par Strümpell et en 1898 par Lorrain.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie (nombre de malades dans une population donnée à un moment donné) n'est pas connue précisément car l'affection n'est probablement pas toujours diagnostiquée. Elle varie, en Europe, entre 1 à 9 malades pour 100 000 avec un chiffre moyen estimé à 1 pour 33 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie atteint habituellement les adultes à partir de l'âge de 30 ans, quels que soient leur sexe et leur origine géographique. Cependant, la maladie peut parfois survenir plus tôt dans la vie ou au contraire plus tardivement.

A quoi est-elle due ?

La maladie de Strümpell-Lorrain est d'origine génétique mais elle est très hétérogène : plusieurs modes de transmission sont possibles et plusieurs gènes différents peuvent être en cause. A ce jour au moins 27 régions d'anomalies chromosomiques ont été localisés mais seuls quelques uns des gènes correspondants sont connus, permettant leur analyse dans un but de diagnostic. Pour les formes autosomiques dominantes, se transmettant de génération en génération, qui sont les plus fréquentes, le gène le plus souvent en cause est *SPG4* suivi de *SPG3A* et de *SPG6*. Ces trois gènes peuvent être analysés. Pour les formes autosomiques récessives, c'est-à-dire atteignant des frères et sœurs dans une fratrie dont les parents ne sont pas atteints, de nombreux gènes peuvent être responsables. On peut notamment analyser *SPG7* et *SPG20*. Enfin, pour les formes liées à l'X, c'est-à-dire transmises par les femmes et atteignant les garçons, les deux gènes le plus souvent en cause - *SPG1 (ou L1CAM)* et *SPG2 (ou PLP1)* - peuvent être analysés.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

On distingue, sur le plan des manifestations cliniques, deux formes de maladie de Strümpell-Lorrain : les formes pures et les formes complexes.

- Les formes pures, les plus fréquentes en France, se traduisent par une raideur (spasticité) et une faiblesse des membres inférieurs qui entraînent des difficultés à la marche. Les malades ont aussi du mal à relever les pieds et les orteils qui peuvent racler le sol et buter sur les aspérités ou, également, heurter les marches. Ils peuvent également heurter les marches. Ces difficultés sont très variables d'une personne à l'autre et si une minorité de malades aura besoin d'un fauteuil roulant au cours de l'évolution, d'autres continueront à marcher.

D'autres manifestations peuvent s'ajouter comme des troubles des sphincters de la vessie (troubles urinaires avec incontinence, envie fréquente d'uriner...) ou de l'intestin (avec incontinence fécale), une fatigabilité, des troubles de la sensibilité profonde (qui permet de percevoir la position de son propre corps) se traduisant par des difficultés à se rendre compte de la position d'un membre, des troubles de l'équilibre, des pieds creux...

- Les formes complexes, associent aux manifestations des formes pures d'autres signes comme une déficience intellectuelle, des troubles de la vue (atrophie optique, rétinite pigmentaire), des troubles cutanés avec peau sèche (ichtyose), une surdité, des troubles de l'équilibre liés à une atteinte du cervelet...

Comment expliquer les symptômes ?

Les manifestations de la maladie s'expliquent par une dégradation progressive (dégénérescence) des cellules de la moelle épinière et à moindre degré du cervelet. L'atteinte de la moelle épinière concerne surtout les fibres nerveuses qui contrôlent les mouvements volontaires - ou la motricité volontaire - (le faisceau pyramidal). C'est l'atteinte de ce faisceau pyramidal qui est à l'origine de la raideur et de la faiblesse des membres inférieurs.

Quelle est son évolution ?

La maladie de Strümpell-Lorrain est une maladie chronique (qui dure de nombreuses années). L'évolution est habituellement très progressive et régulière. Dans certains cas, elle est si lente que les malades ont l'impression d'une stagnation. Cette évolution est cependant très variable d'une personne à l'autre, y compris à l'intérieur d'une même famille et il est souvent difficile de faire un pronostic précis chez une personne donnée. Dans certains cas, la maladie peut aboutir à la perte de la marche ; à l'inverse, certaines personnes porteuses d'une mutation génétique n'auront aucun symptôme ou bien des manifestations très minimes uniquement décelables par un examen neurologique.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Strümpell-Lorrain ?

Le diagnostic de la maladie repose principalement sur l'examen clinique de la personne atteinte par un médecin neurologue afin de mettre en évidence les manifestations cliniques de la maladie. Celui-ci recherchera en particulier le syndrome pyramidal lié à l'atteinte des voies de la motricité volontaire, caractérisé par la raideur, la vivacité des réflexes ostéo-tendineux, un signe de Babinski positif (élévation du gros orteil après stimulation du bord externe de la voûte plantaire) et la diminution de force au niveau des membres inférieurs.

La maladie étant génétique, l'existence d'autres personnes atteintes dans la famille aide les médecins à faire le diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Oui, plusieurs affections doivent être éliminées surtout lorsqu'il n'y a qu'une personne atteinte dans la famille (cas sporadiques) et que le diagnostic de maladie de Strümpell-Lorrain est de ce fait plus difficile à poser. Les affections pouvant être confondues avec la maladie de Strümpell-Lorrain sont la sclérose en plaques, l'adrénoleucodystrophie, la paraplégie spastique liée au virus HTLV1... Certains examens complémentaires sont nécessaires pour éliminer ces différents diagnostics : IRM (examen en résonance magnétique nucléaire) cérébrale et médullaire, étude des potentiels évoqués moteurs, électromyogramme pour étudier l'activité électrique du muscle, dosage des acides gras à très longue chaîne pour éliminer l'adrénoleucodystrophie.

En quoi consistent les tests génétiques ? A quoi vont-ils servir ?

Dans certains cas, le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence de l'anomalie génétique.

Le gène *SPG4* représente 40 % des formes autosomiques dominantes. Il existe des délétions (perte d'un morceau) fréquentes dans ce gène qui ne sont pas mises en évidence par les méthodes standard utilisées et qui doivent donc être recherchées par une méthode particulière (dite de dosage d'allèle).

Cependant, assez souvent aucune mutation n'est mise en évidence ce qui ne permet pas

d'exclure le diagnostic puisque tous les gènes responsables ne sont pas encore connus. Les prélèvements effectués sont toujours conservés dans des « banques d'ADN » et font régulièrement l'objet de nouvelles études.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Oui, le dépistage de la maladies chez les proches est possible si l'anomalie génétique est connue dans la famille. Cependant, l'intérêt du dépistage est à discuter avant sa réalisation car il n'y a actuellement aucun traitement préventif permettant d'empêcher l'apparition des manifestations de l'affection chez les personnes porteuses du gène. Pour cette même raison, le test génétique de dépistage n'est habituellement pas pratiqué chez les personnes mineures et il n'est réalisé chez les personnes adultes qu'à leur demande expresse.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le risque encouru par les enfants d'une personne atteinte dépend du mode de transmission, qui est variable, c'est pourquoi il est fortement conseillé d'en discuter au cours d'une consultation de génétique.

- Le plus souvent (70 % des cas), la maladie est autosomique dominante ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants, quel que soit leur sexe.

- Dans d'autres cas (20 % des cas), l'affection est récessive autosomique, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu à la fois de leur père et de leur mère le gène altéré (gène muté) sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et soeurs dans une famille. Pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1/4. Pour les malades, le risque de donner naissance à des enfants atteints à leur tour est très faible. Les autres membres de la famille ont un risque également très faible d'avoir un enfant atteint, sauf en cas de mariage entre cousins.

- Enfin, la maladie peut être liée au chromosome X (2 % des cas). Une femme porteuse d'un gène altéré situé sur un de ses deux chromosomes X n'a habituellement aucun signe de la maladie. En effet, le gène non altéré situé sur son second chromosome X vient compenser le défaut. En revanche, un enfant de sexe masculin (qui posséde un chromosome X et un chromosome Y) a ce même défaut sur son seul chromosome X et développera donc la maladie. Une femme hétérozygote (ou conductrice) pourra donner naissance une fois sur deux à un garçon malade ; si aucune de ses filles n'est malade, une sur deux peut être en revanche conductrice comme sa mère et pourra avoir des fils atteints.

Un homme malade n'aura que des enfants indemnes. Cependant, toutes ses filles sont obligatoirement conductrices puisqu'elles reçoivent de leur père son chromosome X porteur du gène défectueux. En revanche, tous ses garçons héritant du chromosome Y non impliqué dans la maladie sont indemnes. Certaines mères d'enfant malade ne sont pas

conductrices ; on parle alors de mutation nouvellement apparue (néomutation) chez le fils atteint ; le risque ne concernera plus tard que les fils à naître des filles de ce dernier.

- Il existe aussi de nombreux cas isolés (8 % des cas), la maladie survenant chez une personne sans qu'une autre personne de la famille en soit atteinte ; il est alors difficile de préciser le mode de transmission surtout si la personne atteinte est de sexe masculin. Il est donc indispensable de consulter un médecin généticien pour une appréciation du mode de transmission et du risque individuel des membres de la famille.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal est techniquement possible lorsque l'anomalie génétique est connue dans la famille. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique à 12 semaines d'absence de règles (aménorrhée) après biopsie du trophoblaste (tissu à l'origine du placenta), ou à 16 semaines d'aménorrhée sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus). Ces deux examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon l'examen, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Cependant, le diagnostic prénatal n'est à envisager qu'après avoir bien apprécié le fait que la maladie a des manifestations très variables d'une personne à l'autre (y compris à l'intérieur d'une même famille) et lorsque l'on détecte l'anomalie génétique chez un fœtus, il n'est pas possible de préciser l'importance des manifestations cliniques qu'il présentera, ni de dire à quel âge la maladie se manifestera.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe pas actuellement de traitement curatif permettant de guérir la maladie.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Différents traitements agissant sur les symptômes de la maladie (traitements symptomatiques) peuvent soulager les personnes atteintes. La rééducation fonctionnelle a pour but d'améliorer la motricité, de diminuer la spasticité et d'éviter ou de corriger les déformations. Les séances de kinésithérapie doivent être fréquentes et régulières, à base d'étirements et sans entraîner de fatigue. La balnéothérapie apporte un mieux-être à de nombreuses personnes.

Des médicaments relaxants musculaires (le baclofène) peuvent être utilisés en cas de contractures. Il est aussi possible de réaliser des injections de toxine botulinique directement au niveau des muscles. Enfin, dans les cas sévères, le baclofène peut être injecté par une pompe directement dans le liquide céphalorachidien qui entoure la moelle épinière. Cette voie d'administration est plus efficace que la voie orale.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, un soutien psychologique est souhaitable car la maladie est chronique, au long cours et peut dans certains cas être invalidante. Par ailleurs, le caractère familial est

souvent un facteur supplémentaire d'inquiétude pour les personnes atteintes qui s'interrogent au sujet de leurs enfants.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Les personnes atteintes apprennent progressivement à se prendre en charge, à gérer la fatigue supplémentaire occasionnée par les difficultés à se déplacer et à aménager leurs conditions de vie. Des techniques comme le yoga, la sophrologie ou la relaxation peuvent aider certaines personnes. Une bonne hygiène de vie est également nécessaire.

Comment se faire suivre ?

Il existe en France des consultations spécialisées dans les maladies neurogénétiques, qui sont à même de faire un diagnostic et de suivre les personnes atteintes de maladies de Strümpell-Lorrain. Vous pouvez trouver ces coordonnées sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr) ou en appelant Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20 (numéro azur, prix d'une communication locale).

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Cette affection, en fonction de sa sévérité et de l'âge de début, a un retentissement très variable sur la vie de la personne atteinte. La maladie a habituellement peu de répercussions lors de l'enfance et la scolarité peut le plus souvent se poursuivre normalement. A l'âge adulte, la maladie retentit assez fréquemment sur la vie familiale et professionnelle. Les personnes atteintes doivent aménager leurs activités en économisant leurs déplacements et en apprenant à gérer leur fatigue. Un aménagement du poste de travail et du véhicule peut aussi s'avérer nécessaire. Sur le plan familial, se pose le problème du risque de transmission aux enfants lors d'un projet parental.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches se poursuivent sur le plan génétique afin d'identifier de nouveaux gènes responsables. La meilleure connaissance de ces gènes permettra d'améliorer la compréhension des mécanismes de la maladie, et peut-être ensuite de déboucher sur de nouveaux traitements.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En se rapprochant des associations consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou en consultant **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Strumpell Lorrain peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) en déposant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en constituant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité est au moins de 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte «station debout pénible» et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est régie par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Alexandra Durr

Centre de référence des maladies neurogénétiques
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Docteur Christel Depienne

Neurologie et thérapeutique expérimentale - INSERM
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Association Strümpell-Lorrain

Association Française des Conseillers en Génétique

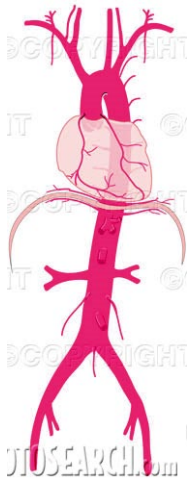
La maladie de Takayasu

La maladie
Le diagnostic
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Takayasu. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Takayasu ?



La maladie de Takayasu est l'inflammation de la paroi des grandes artères, telles que l'aorte et ses principales branches. L'aorte est la principale artère du corps : elle conduit le sang depuis le cœur jusqu'aux différents organes, afin de les nourrir. Pour les atteindre, elle se ramifie un peu comme un arbre, en donnant des branches qui se ramifient à leur tour (Figure 1). Dans la maladie de Takayasu les artères présentent des altérations qui entravent l'arrivée du sang vers différents organes, qui présentent alors des signes de souffrance. Les symptômes varient en fonction de l'organe touché.

Fig.1. L'aorte distribue le sang oxygéné depuis le cœur à tous les organes

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de cas présents dans une population donnée) de la maladie de Takayasu n'est pas connue. On estime qu'il y a entre 1 et 2 nouveaux cas par million d'habitants par an dans le monde occidental.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout, en France et dans le monde ?

C'est la plus fréquente des artériopathies inflammatoires du sujet jeune, débutant le plus souvent entre 20 et 40 ans (mais un début plus précoce ou plus tardif est possible). Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes.

La maladie de Takayasu est plus fréquente en Asie du Sud-Est, en Inde et en Amérique du

Sud.

A quoi est-elle due ?

Les causes de la maladie de Takayasu ne sont pas élucidées. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont avancées :

- La co-existence d'une tuberculose dans certains cas fait penser à une origine infectieuse qui déclencherait une réaction défensive anormale de la part de l'organisme.

- Un mécanisme auto-immunitaire est aussi évoqué : le système de défense de l'organisme attaquerait des tissus et des organes qui lui sont propres, telles les artères. La co-existence avec d'autres maladies auto-immunes (maladie de Crohn, lupus...) serait en faveur de cette hypothèse.

Est-elle contagieuse ?

Non, la maladie de Takayasu n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie passe par deux phases : au début, seuls des signes non spécifiques correspondant à une maladie inflammatoire apparaissent, tels qu'une fièvre inexpliquée, des sueurs nocturnes, des douleurs articulaires et musculaires et une perte de poids. Ces symptômes peuvent durer longtemps, parfois plusieurs années sans qu'on en trouve la cause. Durant cette première phase, d'autres signes peuvent orienter le diagnostic, mais ils ne sont pas toujours présents. Il s'agit de troubles visuels dus à une inflammation au niveau des yeux (uvéite, épisclérite), ou encore de signes cutanés, avec l'apparition de petites tuméfactions rouges et douloureuses au niveau de la peau (érythème noueux), ou des petites plaies cutanées (ulcères).

La deuxième phase commence plus de 3 ans après le début de la maladie. Ce sont les conséquences de l'inflammation des artères qui se font sentir (on appelle cette période la phase vasculaire ou encore occlusive de la maladie). Ces manifestations sont multiples et variées, dépendant des artères touchées. La maladie de Takayasu atteint principalement l'aorte et ses branches, mais les artères des poumons et les artères du cœur (coronaires) peuvent présenter également des lésions.

Le médecin peut constater une absence ou un affaiblissement du pouls au niveau des poignets ou des membres inférieurs. Un souffle peut être audible au niveau du cou ou de l'abdomen lorsqu'il ausculte avec son stéthoscope. Un souffle au niveau du cœur peut aussi être présent.

La personne atteinte peut ressentir une perte de force ou une douleur musculaire (claudication), surtout au niveau des bras, lorsqu'elle soulève un poids, par exemple, ou au cours d'une activité quotidienne.

Il peut y avoir une hypertension artérielle due à l'atteinte des artères qui alimentent les reins.

Enfin, il peut y avoir des signes de souffrance du cœur (insuffisance cardiaque) tels qu'une fatigue intense, une pâleur et une difficulté pour respirer (dyspnée) d'abord pendant les efforts, puis au cours des activités de la vie quotidienne. Des douleurs thoraciques peuvent aussi survenir.

L'atteinte des artères cérébrales est responsable des maux de tête (céphalées), des troubles de la vision, des malaises, et plus rarement des convulsions ou des accidents vasculaires cérébraux (qui peuvent se manifester par une perte de connaissance ou la perte d'une fonction comme la marche ou la parole).

La maladie de Takayasu touche souvent les femmes jeunes. Les cas de grossesse ne sont donc pas rares. Bien qu'il soit possible pour beaucoup de femmes atteintes d'une maladie de Takayasu de mener à terme une grossesse parfaitement normale, il existe un risque pour le fœtus si l'aorte abdominale est atteinte, car les vaisseaux qui alimentent le placenta y naissent. Il peut y avoir une hypertension artérielle chez la mère avec un risque d'avortement spontané. Inversement, la grossesse peut aggraver la maladie lorsqu'elle survient pendant la phase initiale de celle-ci, ou si une souffrance du cœur (insuffisance cardiaque) ou des reins s'est déjà installée.

Comment expliquer les symptômes ?

L'inflammation des artères provoque l'épaississement de leurs parois, ce qui conduit à des modifications du calibre des artères : elles sont rétrécies par endroits (sténoses) et dilatées (anévrysmes) dans les segments contigus à un rétrécissement. Ces altérations entraînent un ralentissement du flux sanguin, à une stagnation du sang avec la formation de bouchons (thrombus) à certains niveaux. Le sang a du mal à parvenir à certains organes provoquant des signes de souffrance (ischémie) à leur niveau.

Quelle est son évolution ?

Le pronostic de cette maladie dépend de la gravité de l'atteinte des différents organes. Cette maladie présente un risque de décès par insuffisance cardiaque ou par atteinte cérébrale. Une classification a été établie selon la gravité de la maladie. En règle générale, plus l'atteinte de l'aorte est étendue, plus grave est la maladie et plus il y a un risque de décès notamment de cause cardiaque. Les facteurs liés à un pronostic sombre sont une hypertension artérielle sévère (> 200/110 mmHg), une atteinte cardiaque (cœur augmenté de volume, insuffisance cardiaque), l'existence de complications majeures (altérations de la rétine à l'examen du fond de l'œil, présence d'une dilatation de l'aorte -anévrysme-), la présence de symptômes sévères tôt au cours de l'évolution de la maladie, une vitesse de sédimentation (VS) supérieure à 20 mm/h (voir plus bas).

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Takayasu ?

Il n'y a pas de test diagnostique spécifique de la maladie de Takayasu. Le diagnostic de la maladie de Takayasu repose sur un ensemble de critères cliniques, de laboratoire et radiologiques. Plusieurs ensembles de critères ont été proposés depuis 1988. Actuellement, on utilise les critères proposés par Ishikawa modifés par Sharma en 1995 (Tableau 1). La présence de 2 critères majeurs ou d'un critère majeur plus 2 critères mineurs, ou encore de 4 critères mineurs suggère fortement le diagnostic de maladie de Takayasu.

Critères diagnostiques de la maladie de Takayasu (1995)
3 critères majeurs
Rétrécissement (sténose) ou occlusion de l'artère sous-clavière (sous la clavicule) du côté gauche, à l'artériographie
Rétrécissement (sténose) ou occlusion de l'artère sous-clavière (sous la clavicule) du côté droit, à l'artériographie
Symptômes suivants d'une durée d'au moins 1 mois : douleur et fatigue musculaires aux efforts courants (claudication), abolition d'un pouls, différence de pressions artérielles entre les deux bras, fièvre, douleurs cervicales (du cou), perte subite ou passagère de la vision (amaurose), troubles visuels, malaise, difficulté pour respirer (dyspnée), palpitations (sentir les battements du cœur au niveau de la poitrine)
10 critères mineurs
Vitesse de sédimentation (VS) > 20 mm/h
Artères carotides (du cou) un peu douloureuses lorsque le médecin les touche (palpation)
Tension artérielle du bras> 140/90 et tension artérielle du creux du genou (poplitée) > 160/90
Souffle au cœur et preuve d'un mauvais fonctionnement de la valve aortique du coeur (insuffisance aortique)
Lésion des artères pulmonaires
Rétrécissement (sténose) ou occlusion des carotides (artères du cou), à l'artériographie
Rétrécissement (sténose) ou occlusion du tronc brachio-céphalique (artère qui sort du cœur et qui se dirige vers le côté droit de la tête et vers le membre supérieur droit), à l'artériographie
Lésion de l'aorte au niveau du thorax à l'artériographie
Lésion de l'aorte au niveau de l'abdomen à l'artériographie
Lésion des artères du cœur (coronariennes) avant l'âge de 30 ans sans dyslipidémie (cholestérol ou triglycérides élevés) ni diabète

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

La plupart des critères diagnostiques font appel à l'artériographie, c'est-à-dire à une radiographie des artères. L'artériographie est un examen qui nécessite l'injection d'un produit de contraste (opaque aux rayons X qui apparaît blanc à la radiographie) dans une artère. Il s'agit d'un produit iodé : les patients allergiques à l'iode se verront administrer des produits anti-allergiques. Afin d'injecter ce produit dans les artères, il est nécessaire d'introduire une canule jusqu'à ces artères de manière à ce que le produit opaque aux rayons X puisse être injecté. Ainsi, ce tuyau est introduit par une artère, généralement au niveau du pli de l'aine, puis chemine dans le réseau artériel jusqu'au niveau où les médecins désirent réaliser une exploration. Une fois le produit injecté, le radiologue prendra plusieurs clichés. Ceci permettra de visualiser les artères de la région du corps où on suspecte les lésions. Cet examen est presque indolore et dure entre 20 et 30 minutes. Des sédatifs sont généralement administrés avant sa réalisation.

Il existe d'autres méthodes pour explorer certaines artères : l'échographie Doppler (écho-Doppler), le scanner, l'angiographie par résonance magnétique (angio-IRM), et plus récemment la tomographie à émission de positrons (TEP) peuvent être réalisés en complément ou à la place de l'artériographie dans certains cas. Certains d'entre eux (echo-Doppler, angio-IRM) ne nécessitent pas l'injection d'un produit dans le sang et sont donc non-invasifs.

D'autres examens sont des analyses de laboratoire sur simple prise de sang. Un des paramètres étudiés est la vitesse de sédimentation (VS) qui permet de mesurer dans un tube gra-

dué, la vitesse à laquelle tombent librement (sédimentent) les éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes). La vitesse de sédimentation est élevée dans les maladies inflammatoires. Une valeur supérieure à 20mm/heure est en faveur d'une artérite de Takayasu lorsque d'autres critères sont positifs.

Le diagnostic de certitude est la biopsie artérielle, mais elle n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic de Takayasu à l'heure actuelle et doit dans tous les cas être réservée aux malades qui subiront une chirurgie des vaisseaux atteints, car la biopsie est en elle-même un geste chirurgical.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les autres causes de maladie de la paroi de l'aorte doivent être exclues : l'athérosclérose, qui représente la cause la plus fréquente de maladie aortique, mais qui touche plus souvent son segment distal (le plus éloigné du cœur, celui qui alimente les reins, les intestins et les membres inférieurs), les causes infectieuses, rares, telles que la syphilis, la tuberculose ou la salmonellose, et inflammatoires, comme la maladie de Horton, le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Behçet, et les dysplasies fibro-musculaires. En général, la zone de l'aorte qui présente les lésions, le type de lésion qui s'y trouve (anévrysmes ou sténoses), la présence d'autres signes caractéristiques de ces maladies, orientent le diagnostic.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Il n'y a pas de traitement curatif spécifique de la maladie de Takayasu, mais des traitements existent pour limiter l'inflammation artérielle. Les corticoïdes (prednisone) constituent le traitement de premier choix, et ils sont efficaces dans environ la moitié des cas. Le traitement dit « d'attaque » dure un mois ; ensuite la dose de prednisone est adaptée en fonction de la réponse. Celle-ci est jugée à partir de critères d'activité de la maladie, à la fois cliniques et d'imagerie. Si la maladie est contrôlée, la corticothérapie peut être diminuée progressivement après 3 – 4 semaines pour atteindre l'arrêt complet au bout de 12 à 24 mois. Si ce traitement conventionnel n'est pas suffisamment efficace, un traitement par un médicament qui diminue les défenses immunitaires (immunosuppresseur) comme le méthotrexate, peut être ajouté.

Lorsque les artères présentent des lésions (sténoses, anévrysmes) qui sont à l'origine de symptômes, on peut proposer une intervention chirurgicale visant à remplacer le segment d'artère en question (pontage). Cela permettra d'améliorer la circulation vers les organes alimentés par cette artère, mais n'empêchera pas la formation de nouvelles lésions ailleurs, lesquelles pourront aussi nécessiter une intervention. Parfois il est possible d'éviter la chirurgie, en essayant d'élargir le calibre de l'artère par un procédé appelé angioplastie. Il consiste à dilater le segment de l'artère où se situe la lésion en passant une sonde introduite à l'intérieur de l'artère elle-même. Dans certains cas, une petite prothèse peut être placée par ce moyen pour maintenir l'artère dilatée (endoprothèse ou stent). Les procédures d'angioplastie donnent de bons résultats à court terme, mais le segment artériel atteint peut se rétrécir à nouveau.

Lorsqu'une hypertension artérielle survient, notamment en cas d'atteinte des artères rénales, un traitement approprié sera proposé.

Des médicaments qui fluidifient le sang (anti-agrégants plaquettaires) comme l'aspirine à faible dose, sont souvent prescrits.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Environ la moitié des malades répondent au traitement corticoïde. Chez la moitié des malades qui n'y répondent pas complètement, la maladie est contrôlée en ajoutant un immunosuppresseur. Une bonne réponse au traitement peut être obtenue longtemps, parfois des années, après le début du traitement.

Quels sont les risques du traitement ?

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs augmentent le risque de contracter des infections, car ils diminuent les défenses naturelles de l'organisme. Les corticoïdes sont également à l'origine d'une ostéoporose (déminéralisation des os) qui peut être prévenue ou atténuée par des mesures diététiques et des suppléments en calcium et en vitamine D. Il est très important de signaler qu'en aucun cas le traitement par corticoïdes ne doit être arrêté abruptement et sans contrôle du médecin.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les traitements médicamenteux de la maladie de Takayasu peuvent être bien tolérés aux doses prescrites à condition d'avoir un suivi médical régulier.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

La chronicité de la maladie, la nécessité d'observer un traitement pendant des années, la limitation des activités physiques que les complications peuvent entraîner, et surtout le retentissement sur la fertilité et plus généralement sur les projets parentaux peuvent être à l'origine d'anxiété et d'angoisse. Dans ces cas, il peut être important de faire appel au soutien d'un psychologue.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

La bonne observance du traitement et des mesures hygiéno-diététiques destinées à réduire le risque d'infections et d'ostéoporose est essentielle.

Comment se faire suivre ?

Un suivi médical régulier par un médecin spécialiste de la maladie est nécessaire.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est utile de communiquer l'existence d'une maladie de Takayasu au personnel des urgences lorsqu'on est amené à y consulter. Il faut également communiquer les traitements en cours. Des complications de l'atteinte de certaines artères peuvent conduire à des situations d'urgence lorsque la circulation à leur niveau est tellement ralentie qu'elles n'arrivent plus

à bien alimenter des organes tels que le cerveau, le cœur ou les intestins. Cela peut se traduire par un malaise ou une perte de connaissance, ou par une forte douleur abdominale ou thoracique.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Il n'est pas possible de prévenir la maladie, mais un diagnostic précoce peut être maintenant réalisé grâce aux techniques d'imagerie disponibles.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La période initiale de la maladie, du fait de l'absence de diagnostic, peut être inquiétante. Puis, la multiplication des examens et le début du traitement jusqu'à la stabilisation de la maladie, est une période longue qui nécessite de nombreuses consultations à l'hôpital. Lorsque la maladie est correctement contrôlée, la vie redevient normale. Pour les enfants, ils reprendront une scolarité normale, en prévenant toutefois le personnel scolaire de leur état de santé. Les activités physiques peuvent aussi être reprises. Le médecin spécialiste portera au cas par cas un conseil adapté.

Les femmes jeunes étant atteintes plus fréquemment que les hommes, la question de la possibilité d'une grossesse se pose. Il est important d'en discuter longuement et à plusieurs reprises avec son médecin, qui pourra évaluer les risques pour la grossesse dus à la maladie, et les risques d'aggravation de la maladie dus à la grossesse. Dans certains cas, une contraception devra être mise en route pendant un certain temps, notamment au cours d'un traitement par un immunosuppresseur. Dans d'autres cas, une grossesse sera possible tout en continuant le traitement, sous contrôle médical régulier. Chaque cas est particulier, en fonction de la localisation des lésions artérielles, des complications liées à la maladie, du stade évolutif de celle-ci et des traitements en cours.

La sexualité peut être affectée dans certains cas, de même que la fertilité. Le recours à des techniques de reproduction médicalement assistée peut être proposé dans certaines conditions.

S'il y a une atteinte des artères du cœur, ou un retentissement cardiaque de la maladie, les activités physiques peuvent être limitées. Des troubles visuels peuvent aussi survenir lorsque les artères de la tête et du cou sont touchées : ceci entraînera des contraintes liées à la perte de l'acuité visuelle.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche porte essentiellement sur l'amélioration des techniques d'imagerie capables de déterminer plus précisément le degré d'activité de la maladie.

Les mécanismes inflammatoires impliqués dans la maladie de Takayasu, ainsi que dans d'autres artérites inflammatoires, font l'objet de travaux de recherche.

L'artérite de Takayasu bénéficie également des progrès techniques de la chirurgie vasculaire, notamment des interventions dites « mini-invasives » (sans recours à une chirurgie 'ouverte'), appelées procédures endo-vasculaires ou encore endo-chirurgie.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'y a pas en France d'association s'occupant spécifiquement de la maladie de Takayasu. Il est toutefois possible d'appeler **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou de consulter **Orphanet** (www.orpha.net)

Les prestations sociales en France

En France, les formes avancées de cette affection peuvent rentrer dans le cadre des 30 affections longue durée (ALD 30) qui donnent lieu à exonération du ticket modérateur c'est-à-dire au remboursement à 100% par la sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie. Les dépassements d'honoraires ne sont pas compris. Pour obtenir des allocations en rapport avec le handicap, il faut s'adresser à la COTOREP.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Eric Hachulla
CHRU Hôpital Claude Huriez - Lille

Alliance Maladies Rares
Alliance Maladies Rares

La maladie de Verneuil

Hidrosadénite suppurée

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Verneuil. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Verneuil?

La maladie de Verneuil est une maladie de la peau, décrite en 1854 par le chirurgien du même nom. Elle se manifeste par des nodules (formations cutanées arrondies et saillantes) douloureux, et des abcès (amas de pus collecté dans une cavité). Elle évolue vers des écoulements de pus, des fistules (canal d'où s'écoule un liquide) et une cicatrisation en relief (cicatrisation hypertrophique). Elle touche les zones du corps où est présente une certaine variété de glandes produisant de la sueur (les glandes apocrines), c'est à dire essentiellement les grands plis. Il s'agit d'une maladie qui dure dans le temps (chronique).

Les autres appellations de la maladie sont l'hidrosadénite ou hidradénite suppurée. On peut également entendre parler d'acné inversée.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Le nombre de personnes atteintes de cette maladie dans une population donnée (prévalence) n'est pas bien connu. Il serait environ de 1% dans les pays industrialisés (0,3 à 4 % selon certaines études). Il ne s'agit donc pas d'une maladie rare.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette maladie touche aussi bien les hommes que les femmes, avec toutefois une prédominance chez les femmes. Elle débute habituellement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Elle est surtout observée au cours de la troisième décennie.

Quelles sont les causes de la maladie ?

La cause exacte de cette maladie n'est pas connue.

L'atteinte initiale serait une occlusion du follicule pilo-sébacé (structure de la peau où

pousse le poil) avec une inflammation secondaire et une destruction des glandes apocrines, une infection et une extension au derme (couche intermédiaire de la peau) et à l'hypoderme adjacent (la couche la plus profonde de la peau, constituée de cellules graisseuses).

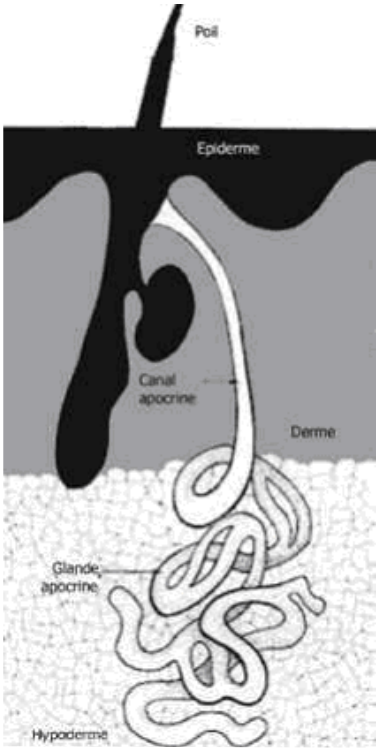


Schéma de la peau avec un follicule pilaire et sa glande apocrine

L'intervention de facteurs hormonaux a été suggérée. En effet, on note des modifications de la maladie de Verneuil pendant la grossesse ou lors des règles. Par ailleurs, la maladie se déclenche rarement avant la puberté ou après la ménopause. Cependant, les études n'ont pas pu mettre en évidence le rôle exact de ces facteurs hormonaux.

Une infection par des bactéries (streptocoque, staphylocoque,...) est souvent présente dans les stades précoces de la maladie mais n'est pas la cause initiale.

Le tabac pourrait être un facteur déclenchant.

Est-elle héréditaire ? Est-elle contagieuse ?

La maladie de Verneuil a une composante génétique puisque des cas familiaux sont observés.

Il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse ou sexuellement transmissible.

Comment la maladie se présente-t-elle ?

Le début de la maladie se situe habituellement après la puberté et se manifeste par de simples nodules sous la peau. Ces nodules sont isolés les uns des autres. Ils deviennent douloureux et peuvent être présents pendant plusieurs semaines sans écoulement de pus. On observe également des points noirs (comédons) lorsque l'orifice d'évacuation du follicule pilo-sébacé est bouché dans la zone atteinte.

Les nodules peuvent ne pas éclater, mais la plupart évoluent vers la suppuration avec formation d'abcès qui vont se rompre. Ceci mène à la formation chronique de cavités (sinus) d'où s'écoule un liquide constitué de sang et de pus.

La répétition des poussées inflammatoires peut dans certains cas aboutir à la formation de plaques « dures » et de cicatrices hypertrophiques dans les zones touchées.

Les principales localisations sont, par ordre de fréquence : les aisselles (sous les bras), l'aine (à la racine des membres inférieurs), l'intérieur des cuisses, le périnée (région comprise entre l'anus et les parties génitales), la région autour de l'anus, les mamelons et les plis sous mammaires, les fesses et la région autour du pubis....

Les localisations aux aisselles, à l'aine et dans les plis sous mammaires sont aussi fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Les localisations à l'anus et au périnée sont plus fréquentes chez les hommes. Ces atteintes peuvent être bilatérales.

Une tumeur (carcinome spinocellulaire) peut également se développer dans les atteintes localisées au périné et aux fesses.

Certaines maladies peuvent être associées à la maladie de Verneuil :

- L'association de la maladie de Verneuil avec une forme d'acné sévère (acné conglobata)

a été rapportée.

- La maladie de Crohn (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) peut être confondue avec la maladie de Verneuil ou y être associée. Le traitement par Infliximab (anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn) a prouvé une certaine efficacité dans le traitement de la maladie de Verneuil.

Quelle est son évolution ?

La sévérité de l'atteinte et l'évolution de la maladie de Verneuil sont imprévisibles et variables d'une personne à l'autre. Certaines formes restent modérées.

L'évolution se fait par poussées inflammatoires douloureuses. Les périodes de rémission alternent avec les poussées.

Beaucoup de formes restent mineures mais la maladie peut également évoluer progressivement vers une forme chronique et invalidante.

Ce n'est pas une maladie qui met en cause le pronostic vital, mais qui nuit gravement à la qualité de vie.

On distingue habituellement 3 stades définis par la classification de Hurley (1989).

Cette « classification » permet de choisir la prise en charge la plus adaptée.

Stade 1 : formation d'un ou plusieurs nodules et d'abcès sans extension sous cutanée, sans fistules et sans cicatrisation hypertrophique.

Stade 2 : abcès récurrents avec formation de fistules et cicatrisation hypertrophique. Il peut y avoir une seule lésion ou de lésions étendues et multiples.

Stade 3 : localisation diffuse (dans la zone atteinte) avec des trajets fistuleux qui communiquent entre eux et des abcès.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Le diagnostic se fait par examen clinique de la personne atteinte. Il repose sur la présence des lésions typiques (nodules, abcès, fistules), de leur localisation et des récidives.

Un long intervalle sépare souvent les premières manifestations de la maladie de l'établissement du diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles?

La maladie de Verneuil peut être confondue avec l'actinomycose (infection bactérienne due aux actinomycètes), la furonculose (répétition et récidive de furoncles), les kystes épidermoïdes infectés, les fissures anales, le scrofuloderme (abcès tuberculeux), le lymphogranulome vénérien, l'acné nodulaire et les kystes pilonidaux qui peuvent y être associés, la maladie de Crohn.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare?

Il n'est pas possible de dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie de Verneuil est une maladie à composante génétique.

En effet, on retrouve plusieurs personnes atteintes par famille dans environ 30 à 40% des cas. Dans ces cas, le mode de transmission est dominant autosomique à pénétrance variable. Ceci signifie qu'une personne atteinte a un risque sur deux de transmettre le gène à ses enfants (autosomique dominante), mais une personne porteuse du gène ne déclare pas obligatoirement la maladie (pénétrance variable). Aucun gène n'a été localisé ni identifié à ce jour.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Les différentes options thérapeutiques dépendent du stade de développement de la maladie.

Traitements du stade aigu de la maladie :

Voici les différents traitements dont peuvent bénéficier les personnes qui souffrent de nodules récurrents et douloureux :

Les traitements locaux tels que les anti-infectieux (antiseptiques) et les antibiotiques sont peu efficaces car l'origine de la maladie n'est pas infectieuse.

Une antibiothérapie générale peut être prescrite pour essayer d'enrayer l'évolution des nodules en abcès. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des corticoïdes par voie générale peuvent être prescrits en cas de douleur importante.

L'incision et le drainage des abcès peuvent également être réalisés. Il s'agit d'un geste simple, qui ne nécessite pas une hospitalisation. Il permet l'évacuation du pus et un soulagement temporaire de la douleur. Il n'empêche cependant pas les récidives.

Traitements des formes chroniques :

De nombreux traitements ont été essayés sur le long terme avec pour but de stopper l'évolution, diminuer le nombre de rechutes et de réduire la douleur et la suppuration chronique.

La plupart sont globalement assez insatisfaisants. Cependant, un médicament peut être efficace sur une personne et non sur une autre.

L'administration d'antibiotiques de la famille des tétracyclines sur le long terme (de 3 à 6 mois) peut donner de bons résultats. Le gluconate de zinc en traitement prolongé a donné des résultats intéressants. Des rémissions prolongées ont été obtenues avec une association rifampicine-clyndamicine. Une antibiothérapie est également prescrite avant une intervention chirurgicale afin de prévenir les complications infectieuses.

Les traitements anti-androgènes, tels que l'acétate de cyprotérone associés à des oestrogènes ont une efficacité médiocre et transitoire.

Les rétinoïdes (analogue synthétique de la vitamine A) sont aussi prescrits. C'est l'isotréti-

noïne qui est la plus utilisée, mais les résultats de ce traitement sont assez décevants. Une amélioration transitoire est obtenue chez moins de la moitié des personnes traitées.

La radiothérapie a également été essayée sur plusieurs séries de patients avec un soulagement des symptômes dans 38% des cas et une amélioration dans 40% des cas.

Il existe un risque de survenue de tumeur (carcinome spinocellulaire) dans les atteintes de la maladie de Verneuil situées au périnée et aux fesses. Il faut donc être extrêmement prudent avec ce traitement potentiellement cancérogène.

Techniques chirurgicales :

Le traitement chirurgical est la seule solution efficace pour les formes graves (stade 2 sévère ou stade 3) ou résistantes au traitement médical. Différentes techniques sont utilisées :

L'enlèvement local (exérèse) avec suture qui se fait sous anesthésie locale, pour les abcès chroniques et suppuratifs.

L'extériorisation des abcès et des fistules suivie de cicatrisation dirigée « à ciel ouvert » est une technique plutôt utilisée dans les formes modérées. Cette technique est moins agressive que l'excision chirurgicale large.

L'excision chirurgicale large et profonde est la meilleure option pour les formes sévères de stade 3. Elle se fait sous anesthésie générale par un spécialiste de ce type d'intervention. Cette technique doit permettre de retirer en profondeur les lésions suppuratives et les fistules ainsi que les glandes apocrines, si possible, afin d'éviter les risques de récidives. Ces récidives peuvent arriver en cas d'excision insuffisante ou par la présence de glandes apocrines dans des zones aberrantes. Après une intervention chirurgicale large, la cicatrisation ne se fait pas spontanément et plusieurs méthodes de cicatrisation et de recouvrement des plaies opératoires sont possibles. Il est parfois nécessaire de réaliser une greffe de peau.

L'excision par laser Co2 sous anesthésie locale, est également employée dans les formes légères à modérées.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

L'efficacité des traitements varie d'un individu à l'autre. Chaque cas est particulier et seul le médecin pourra proposer le traitement le plus adapté. La chirurgie est la solution la plus efficace pour les formes sévères de la maladie.

Quels sont les risques du traitement ?

Il peut survenir des complications lors de l'intervention chirurgicale. La plupart sont mineures (lâchage de suture, saignement, hématome). Une surinfection des plaies peut également survenir (4% des cas sur une série de 106 cas d'exérèse large).

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Si on n'a pas recours à une greffe de peau, les périodes de cicatrisation suite à une intervention chirurgicale sont assez pénibles et nécessitent des pansements réguliers.

Après une intervention chirurgicale large avec greffe de peau, la personne est immobilisée pendant une période plus ou moins longue. Des soins quotidiens, réalisés par une infirmière à domicile sont généralement prescrits. Une rééducation de kinésithérapie peut parfois

s'avérer nécessaire, notamment après une intervention au niveau des aisselles.

Les interventions sur les parties génitales influencent énormément la vie sexuelle, qui sera mise entre parenthèses pendant tout le temps de la cicatrisation.

Une personne devant subir une intervention chirurgicale large, devra donc être correctement entourée afin de l'aider dans les gestes les plus simples de la vie quotidienne.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

Une prise en charge de la douleur s'avère le plus souvent nécessaire.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Une dépression peut survenir chez certaines personnes face aux récidives de la maladie et au caractère agressif des opérations chirurgicales. L'aspect inesthétique des lésions retentit également sur l'équilibre psychologique. Un soutien psychologique peut donc être utile. Il est, en tous les cas, important d'avoir quelqu'un avec qui en parler (parent, ami, médecin...) afin de pouvoir exprimer son mal-être.

Quels sont les changements de mode de vie qui peuvent influencer les symptômes de la maladie ? Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il est important d'appliquer certaines règles d'hygiène et de diététique : il faut éviter les phénomènes de macération par une hygiène stricte et un séchage soigneux des plis. Le port de vêtements larges en coton est recommandé.

Les longs trajets en voitures, notamment l'été, ne sont pas recommandés.

On a remarqué que la maladie de Verneuil est souvent associée à un tabagisme important. Il est donc préférable d'arrêter le tabac.

Il n'y a pas de lien entre la maladie de Verneuil et l'obésité, mais un régime est conseillé aux personnes en surpoids car il s'agit d'un facteur aggravant. Le traitement au lithium semble également aggraver cette maladie.

Comment se faire suivre ?

Il est important de se faire suivre régulièrement par un médecin dermatologue qui connaît bien cette maladie. Lui seul pourra proposer une prise en charge adaptée au cas particulier de chaque personne.

Le traitement chirurgical large doit être réalisé par un spécialiste en chirurgie plastique habitué à cette pathologie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie de Verneuil nuit fortement à la qualité de vie des personnes atteintes.

Les douleurs, le suintement des lésions, les pansements et l'odeur qui est parfois présente perturbent grandement la vie sociale.

Certains malades ont du mal à rester longtemps assis ou debout. Les arrêts de travail à cause de la douleur et des crises ou des interventions chirurgicales peuvent également retentir sur la vie professionnelle. Par ailleurs, certains métiers occasionnent des efforts physiques ou de nombreux déplacements. Dans ces cas là, un aménagement du travail est à discuter avec l'employeur. Un mi-temps thérapeutique peut également être suggéré.

Les lésions cicatricielles peuvent gêner les personnes au niveau esthétique et les empêcher d'exercer une activité sportive.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des essais cliniques sont menés sur la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Verneuil et sur l'efficacité du gluconate de zinc.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associaitons de malades qui se consacrent à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant Maladies Rares Info Services au **0 810 63 19 20** (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

Les prestations sociales en France

En France, cette maladie ne fait pas partie de la liste des affections longue durée (ALD), donnant droit au 100% de la CPAM, mais une demande de 100% peut être faite par votre médecin. En cas d'intervention chirurgicale nécessitant une hospitalisation, il est possible de demander une aide ponctuelle auprès de la CPAM pour se faire aider lors du retour à domicile.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Jean Revuz
Service de dermatologie
CHU Hôpital Henri Mondor, Créteil

AFRH
Association Française
pour la Recherche sur l'Hidrosadénite

Association Française des Conseillers en Génétique

Neurofibromatose 1

Maladie de Von Recklinghausen

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la neurofibromatose 1. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la neurofibromatose 1 ?

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie qui se manifeste par des taches café au lait sur la peau et des tumeurs situées le long des nerfs, appelés neurofibromes. Selon la taille, le nombre et l'emplacement de ces neurofibromes, des complications peuvent survenir. C'est une des maladies génétiques les plus fréquentes. Ses manifestations sont extrêmement variables d'un malade à l'autre, allant des formes mineures pouvant presque passer inaperçues aux formes sévères. Les manifestations les plus souvent rencontrées sont cutanées et neurologiques mais d'autres organes peuvent être touchés comme l'œil, les os... L'hypertension artérielle y est plus fréquente que dans la population générale, ainsi que certains cancers.

Cette maladie est connue depuis longtemps. Elle a été décrite dès 1793 par Tiselius puis en 1882 par Von Recklinghausen.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment donné) est de 1 personne atteinte sur 3 000 à 4 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie est présente dès la naissance. Les manifestations sont visibles dans l'enfance et à l'adolescence. Elle touche les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique.

A quoi est-elle due ?

La neurofibromatose 1 est une maladie génétique. Le gène responsable nommé *NF1* est localisé sur le chromosome 17. Le gène *NF1* est un gène suppresseur de tumeur, qui ne

fonctionne plus en raison de la mutation. Il commande la fabrication d'une protéine : la neurofibromine. En l'absence de cette protéine, des tumeurs le plus souvent bénignes se développent.

Il s'agit d'un gène de très grande taille. Les anomalies (mutations) décrites sont très nombreuses et peuvent être réparties tout au long du gène. Ces mutations sont souvent différentes d'une famille à l'autre. Elles peuvent même n'exister qu'au sein d'une seule famille : on parle alors de mutations privées. Tout ceci explique que la recherche des mutations dans ce gène soit techniquement difficile. Dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas exister beaucoup de corrélations entre la gravité des manifestations cliniques et la nature des mutations (absence de corrélations génotype-phénotype). Par conséquent, même en connaissant l'anomalie génétique en cause chez un malade on ne peut prévoir la gravité de la maladie chez lui.

Par ailleurs, il est possible que d'autres gènes interviennent dans la variabilité d'expression de la maladie, en modifiant l'action du gène *NF1*. L'existence de ces gènes dits « modificateurs » permettraient d'expliquer la grande diversité des manifestations de la maladie y compris à l'intérieur d'une même famille où l'anomalie du gène *NF1* est pourtant la même. A l'heure actuelle, aucun de ces gènes modificateurs n'a encore été identifié.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations possibles de la maladie de von Recklinghausen sont très nombreuses. Il faut cependant spécifier, avant toute chose, que cette maladie se traduit très différemment d'une personne atteinte à l'autre et qu'aucune ne présente à la fois tous les signes que nous allons décrire. La maladie peut en effet atteindre la peau, le système nerveux, l'œil, les os et différents organes comme les poumons, le système digestif, l'appareil urinaire, les glandes endocrines et les vaisseaux.

Les **manifestations cutanées** sont les plus constantes et les plus précoces et beaucoup de personnes atteintes ne présentent que ce type de signes. Elles comprennent à la fois des taches plus foncées que la peau environnante (taches pigmentées) et des tumeurs cutanées. Ces manifestations n'ont habituellement pas de caractère de gravité mais peuvent être très gênantes sur le plan esthétique.

- Les *taches pigmentées* les plus évocatrices, car rencontrées chez pratiquement tous les malades, sont les taches « café au lait ». Elles sont de couleur marron clair, arrondies ou ovales, de taille variable (0,5 cm dans l'enfance ; 1.5 cm ou plus à l'âge adulte), sans relief, et siègent surtout dans les régions couvertes. Elles peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître dans les deux premières années de vie.

- Les *taches lenticulaires* ou lentigines ressemblent aux taches de rousseur mais sont de localisation différente, sous les bras, dans le pli de l'aine et au niveau du cou. Elles ont un diamètre inférieur à 3 mm.

- Une *pigmentation* plus diffuse est possible avec impression de peau brune.

- Les *tumeurs cutanées* sont de plusieurs types :

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes (non cancéreuses). On distingue les neurofibromes cutanés situés sur la peau, de la couleur de la peau ou plus foncés, de consistance

molle, et les neurofibromes sous-cutanés situés sous la peau, palpables, quelquefois douloureux. Les neurofibromes sont rares dans la petite enfance mais se développent à partir de la puberté. Les neurofibromes cutanés ne se transforment pas en cancer. Les neurofibromes sous-cutanés sont à plus grand risque de transformation maligne et doivent conduire à consulter en cas de douleurs ou d'augmentation de taille.

Les neurofibromes plexiformes sont des neurofibromes mixtes cutanés et sous-cutanés, souvent volumineux. Ils ont une consistance molle avec des boules et des cordons fibreux durs. Ces neurofibromes sont souvent uniques et siègent surtout au niveau de la paupière, des membres ou du tronc. Ils sont souvent présents dès la naissance. Ils peuvent parfois dégénérer en cancer.

Les **manifestations neurologiques** sont inconstantes et ne sont donc pas présentes chez tous les malades. Elles sont en rapport soit avec des tumeurs soit avec des malformations.

- Les *gliomes des voies optiques* sont des tumeurs cérébrales assez rares dans la population générale. Ils surviennent surtout chez les malades ayant une neurofibromatose 1 et particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Ces tumeurs évoluent souvent lentement. Dans la moitié des cas, elles n'entraînent aucun symptôme. Dans l'autre moitié, elles se manifestent par des signes visuels comme une diminution de l'acuité visuelle, par une saillie du globe oculaire (exophtalmie) ou par une puberté précoce lorsque la tumeur est située plus en arrière.

- D'autres *tumeurs cérébrales* sont possibles. Elles sont souvent infiltrantes et diffuses pouvant être à l'origine de troubles de l'écoulement du liquide céphalorachidien avec une dilatation des cavités contenant ce liquide (hydrocéphalie). Ces tumeurs sont de nature variable.

- Des *neurofibromes* peuvent se développer sur une ou plusieurs racines nerveuses provenant de la moelle épinière. Leur développement se fait à la fois à côté et à l'intérieur de la colonne. Ils sont plus fréquents au niveau de la queue de cheval (dernières racines nerveuses).

La **macrocéphalie** (gros crâne) est assez fréquente.

Enfin, on peut observer chez environ 40% des enfants atteints des **difficultés d'apprentissage** et des **troubles cognitifs**, mais exceptionnellement une réelle déficience intellectuelle. Les difficultés d'apprentissage peuvent être liées à des troubles de la coordination motrice, à une hyperactivité avec déficit de l'attention, à des troubles de repérage dans le temps et l'espace (troubles visuospatiaux) et à des troubles de la mémoire. Les examens en résonance magnétique nucléaire (IRM) du cerveau montrent chez 50 à 70% des enfants des images bien délimitées, hyperintenses (hypersignaux en T2) que l'on appelle OBNI (objets brillants non identifiés). Ces anomalies disparaissent habituellement à l'âge adulte. Leur signification est mal connue mais on considère actuellement qu'elles n'ont pas de lien avec les troubles cognitifs. Elles posent parfois des difficultés de diagnostic avec une tumeur.

Par ailleurs, on observe aussi assez fréquemment des *maux de tête* (céphalées). L'épilepsie est rare et sans doute pas beaucoup plus fréquente que dans la population générale.

Les **manifestations oculaires** sont liées à l'atteinte de l'œil, des paupières ou de l'orbite.

- Les *nodules de Lisch* sont des petites tumeurs pigmentées de l'iris (hamartomes iriens) qui n'entraînent aucun symptôme mais sont une aide au diagnostic car ils sont caractéristiques de la maladie et présents chez la plupart des malades adultes. On les met en évidence par

un examen ophtalmologique particulier (examen à la lampe à fente).

- Les *neurofibromes plexiformes* dont nous avons parlé plus haut peuvent être situés autour de l'orbite. Ils se développent habituellement d'un seul côté.

- La *dysplasie orbitaire* est une malformation de l'orbite qui est augmenté de taille. Les sinus et les ailes sphénoïdales (os de la base du crâne) sont alors mal développés (hypoplasiques). Ces anomalies peuvent être à l'origine d'un globe oculaire proéminent (exophtalmie).

Les manifestations osseuses sont rares et consistent en une pseudarthrose (sorte de fracture qui ne consolide pas) au niveau du tibia ou du radius, et en une déformation vertébrale (cypho-scoliose) souvent grave.

Les manifestations viscérales sont représentées par des neurofibromes profonds de l'espace situé entre les deux poumons (médiastin), des tumeurs de l'appareil digestif ou de la vessie.

Les manifestations endocriniennes sont essentiellement représentées par le phéochromocytome, qui est une tumeur des glandes surrénales, souvent à l'origine d'une hypertension artérielle. On peut aussi observer des anomalies de la puberté.

Enfin, **les manifestations vasculaires** peuvent toucher tous les vaisseaux. Cependant, l'artère rénale est le plus souvent atteinte. Elle est alors rétrécie, ce qui peut entraîner une hypertension artérielle.

L'énumération de toutes ces manifestations peut paraître assez inquiétante. Il faut cependant rappeler qu'un même malade n'a jamais tous ces signes en même temps et que beaucoup de personnes n'ont qu'une forme cutanée pure avec seulement des tâches café au lait et quelques neurofibromes ne nécessitant aucun traitement. Les formes graves ne représentent qu'environ 15% des cas.

Comment expliquer les symptômes ?

Les mécanismes de la maladie sont encore mal connus.

Quelle est son évolution ?

La neurofibromatose 1 est une affection évolutive et toutes les manifestations n'apparaissent pas au même âge de la vie. Certaines (pseudarthroses, neurofibromes plexiformes) peuvent être présentes dès la naissance alors que d'autres apparaissent plus tardivement. Le gliome des voies optiques est une complication de l'enfant vers 4-5 ans. La scoliose et les neurofibromes se développent à partir de 10 ans. Ces neurofibromes peuvent augmenter en nombre et en taille au cours de la grossesse.

Les tumeurs cancéreuses sont rares mais graves. Il s'agit dans 50% des cas de tumeurs cérébrales avec un tiers de gliomes des voies optiques. Le risque de phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale) et de tumeurs malignes des gaines nerveuses (neurofibrosarcome) est augmenté ainsi que le risque de leucémie.

L'espérance de vie des malades est un peu diminuée par rapport à la population générale du fait de l'augmentation du risque de cancer.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la neurofibromatose 1 ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la maladie se fait avant tout sur les manifestations cliniques. Pour poser ce diagnostic, il faut au moins deux des sept critères suivants (établis lors de la conférence de consensus de Bethesda aux USA en 1988) :

1 - Un apparenté de premier degré atteint (parent, frère, soeur ou enfant).

2 - Au moins 6 taches café au lait de diamètre supérieur à 1,5 cm après la puberté ou à 0,5 cm avant la puberté.

3 - La présence de lentigines axillaires ou inguinales.

4 - Au moins deux neurofibromes quel que soit leur type ou un neurofibrome plexiforme.

5 - Un gliome du nerf optique.

6 - Au moins deux nodules de Lisch (ou hamartomes iriens).

7 - Une lésion osseuse caractéristique (pseudarthrose, dysplasie du sphénoïde, ou amincissement du cortex des os longs).

Chez l'adulte, le diagnostic est habituellement assez facile à faire sur les manifestations cliniques. Il peut être plus difficile à établir chez l'enfant de moins de 5 ans qui peut n'avoir que des tâches café au lait. En effet, les neurofibromes apparaissent plus tard au moment de la pré-adolescence. Les nodules de Lisch ne sont retrouvés que chez 10% des enfants de moins de deux ans, alors qu'ils sont présents chez plus de 90% des adultes. Lorsque les manifestations cliniques sont encore peu nombreuses, les antécédents familiaux peuvent aider au diagnostic. Les radiographies des os longs peuvent aussi se révéler utiles car les anomalies osseuses sont présentes dès la naissance. Enfin, l'IRM permet dans un petit nombre de cas de mettre en évidence un gliome asymptomatique des voies optiques.

La confirmation du diagnostic par analyse génétique n'est pas utile. Les manifestations cliniques sont suffisantes pour porter le diagnostic. L'analyse génétique est actuellement indiquée dans trois situations :

1) le diagnostic précoce chez l'enfant présentant des manifestations incomplètes,

2) le diagnostic des formes atypiques,

3) lorsque l'on envisage un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. Les anomalies génétiques possibles sont très nombreuses et difficiles à mettre en évidence.

Chacune des méthodes disponibles actuellement ne permet de détecter qu'un certain pourcentage d'anomalies, ce qui oblige les laboratoires à coupler plusieurs techniques pour accroître le taux de détection. Dans les cas isolés, où il s'agit chez le malade d'une mutation nouvelle (*de novo*), la seule solution est d'isoler la mutation. Cette recherche directe est rarement faite actuellement. Le taux de détection des mutations est d'un peu moins de 90%.

Dans les formes familiales où il y a au moins deux personnes atteintes, il est possible de réaliser une étude moléculaire indirecte.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il faut différencier la neurofibromatose 1 de :

- la neurofibromatose 2. Pendant longtemps ces deux maladies ont été confondues. Elles sont en fait différentes aussi bien sur le plan clinique que sur le plan génétique. Les tumeurs de la NF1 sont des neurofibromes (tumeurs développées aux dépens de cellules conjonctives) alors que les tumeurs de la NF2 sont des schwanommes (tumeurs des cellules de Schwann entourant le nerf). Le gène responsable de ces deux maladies n'est pas le même et ne siège pas sur le même chromosome.

- la neurofibromatose segmentaire ou NF5, qui est caractérisée par les mêmes manifestations que la NF1 mais à localisation limitée.

- la maladie des taches café au lait isolées (NF6), qui se transmet également de génération en génération mais ne comporte que des manifestations cutanées.

- d'autres syndromes comme ceux de Noonan, McCune Albright, LEOPARD qui comprennent des tâches cutanées mais aussi d'autres manifestations différentes de celles de la neurofibromatose 1.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

La neurofibromatose 1 est une maladie à pénétrance complète à l'âge de 8 ans, ce qui signifie qu'une personne ayant une mutation du gène NF1 a une maladie cliniquement décelable à cet âge. On peut rechercher la mutation chez les personnes atteintes dans une famille afin de la détecter chez les autres membres de cette famille présentant des manifestations cliniques non évocatrices. Cependant, ce dépistage est habituellement inutile, les signes de la maladie apparaissant le plus souvent assez précocement.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La neurofibromatose 1 est une maladie autosomique dominante ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants, quel que soit leur sexe. Dans 50% des cas, il est aussi possible qu'un enfant malade soit né de deux parents indemnes car les nouvelles mutations (néomutations) sont très fréquentes. Cependant, on ne peut affirmer qu'il s'agit d'une néomutation que si les deux parents ont eu un examen clinique soigneux et un examen ophtalmologique afin d'éliminer chez eux une forme a *minima*. Il y a également quelques rares cas de mosaïques germinales : dans ces situations, les parents sont indemnes de la maladie mais l'un des deux est porteur de l'anomalie génétique dans certaines de ses cellules reproductrices (ovocytes ou spermatozoïdes). Les gonades (ovaires ou testicules) possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas : c'est ce qu'on appelle une mosaïque ou mosaïcisme. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une néomutation. Il s'agit d'une situation exceptionnelle.

Par ailleurs, la NF1 est une maladie d'expressivité très variable ce qui signifie que les mani-

festations cliniques sont extrêmement différentes d'un malade à l'autre notamment sur le plan de la gravité. La pénétrance est complète, si bien que toutes les personnes porteuses du gène muté manifestent la maladie.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal ne peut être réalisé que par analyse génétique des chromosomes du foetus. Il est possible si la mutation a été identifiée chez le parent atteint. Dans les formes familiales, si la mutation n'a pas pu être identifiée chez le parent le diagnostic est possible par méthode indirecte après avoir réalisé l'étude de la famille par biologie moléculaire. Si le parent atteint est un cas sporadique (mutation nouvelle sans occurrence familiale), la recherche de la mutation chez lui est indispensable avant tout diagnostic prénatal chez l'enfant à naître. Ce test génétique prénatal est réalisé sur les villosités choriales du trophoblaste (le tissu embryonnaire qui va former le placenta et qui provient uniquement du foetus), après biopsie du trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée ou par prélèvement des cellules amniotiques par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à 16 semaines. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Une autre possibilité est le diagnostic préimplantatoire (DPI). Le DPI peut être une alternative au diagnostic prénatal. Il consiste à réaliser un diagnostic biologique sur un embryon obtenu par fécondation *in vitro* avant son implantation dans l'utérus maternel. Les analyses de biologie moléculaire ou de cytogénétique sont réalisées à partir d'une ou deux cellules prélevée(s) sur les embryons de trois jours. Seuls les embryons ne présentant pas l'anomalie recherchée sont alors réimplantés. Cette technique complexe est pratiquée dans trois centres en France, et nécessite obligatoirement une consultation de génétique préalable.

En pratique, le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire peuvent être envisagés. Cependant, ces deux techniques permettent uniquement de dire si le fœtus a reçu ou non le gène muté. L'expression clinique de la maladie étant extrêmement variable, y compris à l'intérieur d'une même famille, il est impossible actuellement de prédire à l'avance la gravité de la maladie. Chaque cas est particulier et le mieux est que les futurs parents rencontrent un médecin généticien.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

- pour les parents d'un malade ?

Comme nous l'avons vu précédemment, la maladie est héritée d'un des deux parents dans environ la moitié des cas. Dans l'autre moitié, il s'agit d'une mutation survenue chez la personne atteinte (mutation *de novo* ou néomutation). Dans ce cas, les parents sont indemnes de la maladie.

- pour les frères et sœurs d'un malade ?

Les frères et sœurs d'un malade ont un risque sur deux d'être également atteints si l'un des deux parents a la maladie. En revanche si les parents sont indemnes, en cas de mutation *de novo* chez la personne atteinte, le risque pour ses frères et sœurs peut être considéré comme pratiquement nul, sauf dans les rares cas de mosaïque germinale.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie. Les seuls traitements possibles sont ceux des complications. Par conséquent, il convient d'instituer une surveillance régulière afin de dépister ces complications. Cette surveillance est avant tout clinique et le rythme est fonction de l'âge de la personne atteinte. Chez les enfants, la surveillance doit être annuelle afin de dépister les troubles cognitifs, un gliome des voies optiques et une scoliose. Chez l'adulte la surveillance peut être plus espacée à raison d'une fois tous les deux ans.

Les examens complémentaires ne sont demandés qu'en présence de manifestations cliniques, sauf pour l'IRM des voies optiques chez le jeune enfant dont l'examen ophtalmologique est difficile.

Le traitement des complications nécessite souvent l'intervention de plusieurs spécialistes. Les neurofibromes plexiformes sont très difficiles à enlever chirurgicalement car ils envahissent les tissus environnants. Les gliomes évolutifs des voies optiques peuvent nécessiter un traitement : la chimiothérapie est le traitement de choix. Les pseudarthroses sont souvent de traitement complexe. Les neurofibromes cutanés peuvent avoir un retentissement esthétique important et altérer considérablement la qualité de vie des malades. Ils peuvent être enlevés sans danger chirurgicalement ou détruits au laser CO2.

Les enfants ayant des troubles de l'apprentissage peuvent être aidés par des orthophonistes et des psychomotriciens.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr car il s'agit d'une maladie chronique dont certaines manifestations peuvent être difficiles à accepter car inesthétiques ou plus rarement invalidantes.

Comment se faire suivre ?

Il est préférable de se faire suivre par un service spécialisé dans cette affection.

Il existe actuellement, en France, des consultations multidisciplinaires spécialisées pour la NF1, organisées en réseau afin d'harmoniser la prise en charge. Ces consultations permettent de regrouper tous les spécialistes nécessaires au suivi de la maladie : dermatologues, neurologues et neurochirurgiens, ophtalmologistes, orthopédistes, oncologues...

Peut-on prévenir cette maladie?

Non, il n'existe pas de moyens pour prévenir l'apparition des manifestations cliniques chez les personnes porteuses du gène. On peut seulement surveiller l'apparition des complications afin de les traiter.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le plus souvent la neurofibromatose 1 est compatible avec une vie normale sauf en cas de complications graves qui sont cependant assez rares. Chez certains enfants les troubles de l'apprentissage peuvent retentir sur la scolarité et nécessiter une prise en charge spécifique pour éviter qu'un écart se creuse avec le reste de la classe.

A l'âge adulte, les personnes atteintes sont habituellement bien insérées au niveau social et professionnel. Les neurofibromes cutanés peuvent néanmoins avoir un retentissement assez important sur la qualité de vie.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches se poursuivent sur le plan génétique afin d'étudier les relations entre les types de mutations et les manifestations cliniques et d'essayer de comprendre la grande variabilité d'expression de la maladie.

Plusieurs programmes de recherche clinique sont consacrés à l'amélioration de la prise en charge de la maladie.

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de la même maladie ?

Contactez **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou consultez **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Pierre Wolkenstein

Centre de référence des Neurofibromatoses
CHU Henri Mondor, Créteil

LFCN
Ligue Française contre les Neurofibromatoses

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

ANR
Association Neurofibromatoses et Recklinghausen

La maladie de Wegener

La granulomatose de Wegener

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Wegener. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Wegener ?

La maladie de Wegener est une maladie caractérisée par l'inflammation de certains vaisseaux sanguins (vascularite). L'inflammation des vaisseaux gêne l'arrivée du sang vers différents organes, qui présentent alors des signes de souffrance.

De plus, des accumulations caractéristiques de cellules jouant un rôle dans l'inflammation sont observées, surtout dans le nez et les poumons. Ces amas de cellules sont appelés « granulomes » ; la maladie est donc aussi appelée « granulomatose de Wegener ».

La granulomatose de Wegener touche surtout les voies respiratoires (sinus, nez, oreilles, trachée et poumons) et les reins. Cependant, tous les organes peuvent être atteints, notamment les yeux, le cœur, la peau, les articulations et le système nerveux.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) de la granulomatose de Wegener est estimée à 1 sur 42 000 environ.

Qui peut en être atteint ?

La granulomatose de Wegener peut se révéler à tous les âges, l'âge moyen de début se situant entre 40 et 50 ans. Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes, avec une légère prédominance masculine d'après certaines études.

Est-elle présente partout dans le monde ?

La maladie de Wegener est présente partout dans le monde, bien qu'elle touche plus spécifiquement les populations d'origine européenne, surtout du Nord de l'Europe et d'Amérique du Nord. En revanche, la maladie est très rare en Afrique noire.

A quoi est-elle due ?

La cause exacte de la granulomatose de Wegener n'est pas connue. Il s'agit d'une maladie auto-immune, ce qui signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus...), se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent comme si elles lui étaient étrangères. Dans le cas de la maladie de Wegener, ce sont les vaisseaux sanguins qui sont visés par le système immunitaire.

Les chercheurs pensent qu'une infection pourrait contribuer à l'apparition de la maladie, entraînant une réaction anormale des défenses immunitaires. Pour l'instant, aucun virus ou bactérie n'a cependant pu être mis en cause. On sait toutefois que certaines bactéries (les staphylocoques dorés) pourraient favoriser les poussées de la maladie. Présents naturellement sur la peau et dans les fosses nasales de près d'un tiers de la population, les staphylocoques dorés pourraient déclencher la maladie chez certaines personnes plus sensibles que d'autres.

Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies auto-immunes, la granulomatose de Wegener n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les premiers signes de la granulomatose de Wegener sont souvent peu spécifiques, faisant penser à un rhume ou à une sinusite (sinus douloureux, écoulement nasal quasi constant, congestion des oreilles, fatigue...). Des signes respiratoires (toux, essoufflement) peuvent également être présents. Ces symptômes ne sont pas atténués par les traitements habituels du rhume, notamment les antibiotiques, et durent donc anormalement longtemps.

Par la suite, l'atteinte des sinus et du nez peut s'associer à une atteinte des poumons et des reins (*figure 1*). Des signes généraux, tels que malaise, faiblesse, douleurs articulaires, fièvre (avec frissons, claquements de dents et bouffées de chaleur), sueurs nocturnes, perte

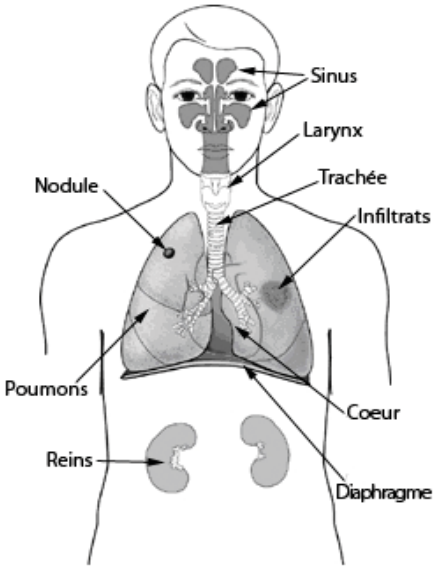


Figure 1
Au cours de la maladie de Wegener, le système respiratoire (sinus, poumons, trachée) et les reins sont prioritairement touchés.
(http://www.clevelandclinic.org/health/health-info/docs/0200/0214.asp?index=4757)

d'appétit et amaigrissement, sont présents dans la plupart des cas au cours de la maladie.

Atteinte du nez et des sinus

La maladie se manifeste par un écoulement nasal persistent (rhinorrhée) et par une inflammation des sinus (sinusite) se traduisant par des douleurs au-dessus ou en-dessous de l'œil, aggravées lorsque la tête est penchée en avant ou lors d'un effort. Des saignements de nez, ainsi que la formation de petites plaies (ulcérations) et croûtes à l'intérieur du nez surviennent couramment.

Dans certains cas, la cloison nasale, qui divise le nez en deux cavités, se perfore. La perforation fragilise le cartilage et l'arête du nez se déforme, prenant une forme « en selle » ou en nez de boxeur (*figure 2)*.

Figure 2
Déformation caractéristique du nez, dite « en selle », chez une femme atteinte de la granulomatose de Wegener.
(Photo : Pr Guillevin et Dr Pagnoux)

Atteinte pulmonaire

Chez la majorité des malades atteints de granulomatose de Wegener (65 à 90 %), les poumons sont touchés, ce qui peut entraîner une toux, un essoufflement et des douleurs à la poitrine.

Parfois, la toux s'accompagne de crachats (expectorations) contenant du sang (hémoptysie).

Cela étant, il arrive que l'atteinte pulmonaire ne soit accompagnée d'aucun symptôme.

Chez certains malades, l'enveloppe des poumons (la plèvre) peut être touchée par l'inflammation. On parle alors de pleurésie, dont le signe principal est une douleur thoracique parfois très violente, exacerbée par la toux et l'inspiration.

La radiographie pulmonaire (ou le scanner) peut montrer des anomalies et notamment des nodules (granulomes), sortes de petites boules opaques disséminées dans les poumons. Des opacités plus grandes et moins nettes (infiltrats) peuvent également être visualisées.

Atteinte de la trachée

Chez certains malades (15 % environ), la trachée (conduit respiratoire amenant l'air dans les poumons) se rétrécit en raison de l'inflammation. Ce phénomène s'appelle « sténose sous-glottique », et entraîne des difficultés à respirer ou une respiration sifflante, un changement du timbre de la voix, un enrouement ou une toux.

Dans certains cas, il peut y avoir un rétrécissement de la trachée entraînant de sévères difficultés respiratoires (insuffisance respiratoire obstructive), nécessitant une intervention médicale d'urgence et imposant parfois la mise en place d'une respiration artificielle.

En outre, les malades qui présentent une atteinte de la trachée sont plus sujets à des infections respiratoires que les autres personnes atteintes de la maladie de Wegener.

Atteinte rénale

Chez 50 à 80 % des malades, les reins sont atteints par l'inflammation. Dans les premiers stades, il est fréquent qu'il n'y ait aucun symptôme. Certains signes peuvent apparaître par la suite, comme une hypertension artérielle, un changement de couleur de l'urine qui devient rouge ou brune à cause de la présence de sang (hématurie) ou une urine « mousseuse »... Mais la plupart du temps, l'atteinte rénale n'est détectable que par des analyses d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant un excès de protéines dans les urines (protéinurie) ou la présence de sang en quantité microscopique, invisible à l'œil nu (hématurie microscopique).

L'inflammation des reins (glomérulonéphrite) est une complication potentiellement grave de la granulomatose de Wegener. En l'absence de traitement, la perte de la fonction rénale (insuffisance rénale) peut survenir, empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme. En effet, les reins ne parviennent plus à produire normalement l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès, et de façon générale tous les déchets de l'organisme.

D'autres organes peuvent être atteints, ce qui explique la diversité des symptômes rencontrés d'un malade à l'autre :

Atteinte de l'oreille

Survenant fréquemment, l'inflammation de l'oreille interne peut entraîner des otites (douloureuses ou non) qui risquent d'altérer l'audition.

Atteinte cutanée

Près de la moitié des personnes atteintes de la granulomatose de Wegener ont des lésions de la peau, ressemblant à des petites plaques en relief, de couleur rouge ou violacée, ou à des petites plaies (ulcères). Fréquemment, des petites taches piquetées rouges, ne disparaissant pas lorsqu'on appuie dessus, apparaissent sur les jambes. Elles sont appelées « purpura ». Des petites boules (douloureuses ou non) peuvent aussi se développer sous la peau (nodules). Dans certains cas rares, les doigts ou les orteils peuvent être trop longtemps privés de sang (en raison de l'inflammation des vaisseaux qui les irriguent) : il existe alors un risque de gangrène.

Atteinte oculaire

Les manifestations oculaires concernent 20 à 50 % des personnes atteintes. Il peut s'agir d'une conjonctivite, ou d'une inflammation du blanc de l'œil, la sclère (sclérite ou épisclérite). Dans certains cas, une masse se développe à l'arrière de l'œil (pseudotumeur rétro-orbitaire), induisant des douleurs et/ou une saillie de l'œil (œil « exorbité » ou exophtalmie).

Les symptômes principaux de l'atteinte oculaire sont : douleurs, brûlures, rougeurs, diminution de la vision ou vision double.

Atteinte des muscles et des articulations

Les deux tiers des personnes atteintes de la granulomatose de Wegener souffrent des douleurs aux muscles et aux articulations. Certaines articulations peuvent également être enflées, rouges et chaudes, traduisant une inflammation. La douleur articulaire peut être très importante, mais elle n'entraîne pas de déformations à long terme.

Atteinte cardiaque

Chez une minorité de malades (moins de 10 %), la maladie de Wegener peut entraîner des manifestations cardiaques.

Il peut s'agir notamment d'une inflammation de l'enveloppe du cœur, le péricarde (péricardite). Celle-ci entraîne typiquement une douleur thoracique rendant la respiration difficile, qui augmente lors de l'inspiration et lorsque la personne est couchée sur le dos.

Une inflammation des vaisseaux irriguant le cœur (les artères coronaires) est également possible, se traduisant par des difficultés à respirer et la sensation d'oppression de la poitrine (angor ou angine de poitrine), due à un manque d'oxygénation du muscle cardiaque. Des irrégularités du rythme cardiaque (palpitations) peuvent aussi survenir.

Atteinte neurologique

Enfin, la granulomatose de Wegener peut se manifester par des signes neurologiques, chez 40 à 60 % des malades. Les signes comprennent des troubles sensitifs tels que des sensations de fourmillements, « d'anesthésie » ou d'insensibilité dans les membres, une faiblesse dans les pieds ou les mains ou encore des douleurs de type « brûlures », surtout dans les jambes. On parle alors de multinévrite ou de neuropathie périphérique.

Par ailleurs, si les vaisseaux irriguant le cerveau sont sujets à l'inflammation, cela peut diminuer le flux de sang arrivant au cerveau, et entraîner entre autres des troubles intellectuels, comme des difficultés à se concentrer, une baisse de l'attention, des oublis fréquents, des troubles du langage… En fait, cette atteinte cérébrale concerne peu de malades (moins de 10 %), mais elle peut avoir des conséquences graves, comme une hémorragie cérébrale ou un « accident vasculaire cérébral », risquant de laisser des séquelles sensitives ou motrices (paralysie d'un côté du corps, difficultés à contrôler certains mouvements), des troubles du langage, de la lecture ou de l'écriture…

Quelques malades souffrent d'une paralysie de la moitié du visage (rendant le visage asymétrique, avec un côté où l'expression est figée et immobile).

Comment expliquer les symptômes ?

L'inflammation des vaisseaux entraîne l'épaississement de leurs parois, qui mène à un ralentissement du flux sanguin, empêchant parfois le sang de passer normalement et donc d'apporter aux tissus de l'oxygène et des nutriments en quantité suffisante. Les manifestations observées dans les différents organes sont le résultat de ce manque d'oxygène (ischémie) secondaire au rétrécissement des vaisseaux. La présence de granulomes, amas anormaux de cellules immunitaires, contribue également à l'inflammation des organes atteints.

Quelle est son évolution ?

Si elle est rapidement diagnostiquée et prise en charge par des spécialistes, la maladie de Wegener est une affection que l'on peut traiter et même parfois guérir, mais qui reste grave en raison des nombreuses complications possibles. Chez 85 % des malades, tous les symptômes disparaissent même complètement après traitement (on parle de rémission). Cependant, les rechutes sont très fréquentes et concernent environ la moitié des personnes atteintes. Le plus souvent, elles surviennent dans les deux ans qui suivent le diagnostic, notamment après l'arrêt du traitement médicamenteux, mais une « crise » est possible jusqu'à 20 ans après l'arrêt de tout traitement.

De manière générale, le pronostic dépend essentiellement de la gravité de l'atteinte rénale.

En effet, les personnes atteintes peuvent garder des séquelles plus ou moins importantes, en particulier un dysfonctionnement des reins (insuffisance rénale), mais aussi une baisse d'audition et/ou une déformation du nez. Quelques malades gardent également des problèmes de trachée et de vision. Par ailleurs, les malades sont très sensibles aux infections, notamment pulmonaires, qui peuvent avoir des conséquences gravissimes dans certains cas.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Wegener ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ?

Le diagnostic de la granulomatose de Wegener n'est pas facile à faire car la maladie se manifeste par des symptômes variés et pour la plupart peu spécifiques.

C'est par la combinaison des signes cliniques (atteinte des sinus et du nez, des poumons et des reins), des résultats des analyses de sang, des radiographies et du prélèvement d'un petit échantillon de tissu atteint (biopsie) que les médecins peuvent la plupart du temps confirmer le diagnostic de maladie de Wegener.

Analyses d'urine

Les analyses d'urine permettent de déceler la présence de protéines ou de sang, traduisant l'inflammation des reins (glomérulonéphrite).

Analyses de sang

Les analyses de sang permettent d'apporter un certain nombre d'informations et d'écarter les maladies qui ressemblent à la maladie de Wegener. Elles mettent en évidence la présence d'une inflammation, qui se traduit par une augmentation du nombre de globules blancs (cellules qui permettent à l'organisme de se défendre) et par une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la CRP (critères sanguins spécifiques de la réaction inflammatoire).

Par ailleurs, les analyses sanguines permettent d'évaluer le fonctionnement des reins, et de vérifier qu'il n'y a pas d'anémie (globules rouges en quantité insuffisante dans le sang), ce qui est une complication fréquente de l'insuffisance rénale et de l'inflammation des vaisseaux.

Les analyses sanguines permettent aussi de rechercher des auto-anticorps, qui sont des anticorps agressifs vis-à-vis de l'organisme lui-même et que l'on retrouve dans les maladies auto-immunes. Dans le cas de la maladie de Wegener, on trouve plus précisément des anticorps appelés c-ANCA anti-PR3, qui sont dirigés contre certains globules blancs. Ces auto-anticorps peuvent toutefois exister dans d'autres vascularites. Ils sont présents chez plus de 80 % des malades en phase « active » de la maladie (lorsque celle-ci touche plusieurs organes), et chez 40 % des personnes en rémission (dont les signes ont diminué ou disparu).

Biopsies

La biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic, même si la présence des ANCA permet au médecin de suspecter fortement une maladie de Wegener. La biopsie est un petit prélèvement de tissu atteint par l'inflammation. Il peut s'agir d'un échantillon de peau ou de tissu nasal, pulmonaire ou rénal, prélevé sous anesthésie.

L'examen au microscope permettra de révéler la présence caractéristique de l'inflammation des vaisseaux sanguins, de granulomes ou de l'association des deux. Quant à la biopsie rénale, elle permet de déceler la présence d'une glomérulonéphrite.

Radiographies et scanners

Une radiographie ou un scanner des poumons et des sinus peuvent être utiles au diagnostic, en révélant la présence de nodules pulmonaires et d'un épaississement de la paroi des sinus dû à l'inflammation.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Lorsque tous les éléments caractéristiques de la granulomatose de Wegener ne sont pas présents, il est possible que la maladie soit confondue avec d'autres affections proches, et notamment avec d'autres vascularites, comme la périartérite noueuse.

La présence de granulomes dans divers organes dont les poumons peut également faire penser à une maladie de Hodgkin ou à une sarcoïdose.

Les signes pulmonaires (toux, expectoration de sang, difficultés à respirer) peuvent quant à eux évoquer un cancer des voies respiratoires ou des poumons, ou une tuberculose (dans laquelle on trouve aussi des granulomes).

La présence des ANCA et l'analyse de la biopsie sont des arguments importants permettant de différencier ces maladies de la granulomatose de Wegener.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, on ne peut pas dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Il est possible que certains gènes prédisposent à la granulomatose de Wegener, c'est-à-dire que les personnes possédant ces gènes soient plus susceptibles que les autres de développer la maladie. Quelques cas très exceptionnels de personnes atteintes de la maladie au sein d'une même famille ont été rapportés. Cependant, la maladie de Wegener ne se transmet pas directement des parents aux enfants. Ce n'est donc pas une maladie héréditaire à proprement parler.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour la granulomatose de Wegener ?

Il n'existe pas de traitement permettant de traiter les causes de la maladie de Wegener. Cependant, plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de supprimer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications.

Le traitement classique repose sur l'association de médicaments anti-inflammatoires (cor-

ticothérapie) et immunosuppresseurs (destinés à supprimer les auto-anticorps nocifs).

Corticoïdes

Les corticoïdes (ou corticostéroïdes), dont la prednisone, sont des anti-inflammatoires qui permettent, à dose élevée et au début du traitement, de contrôler la maladie rapidement.

Dans les cas sévères, une administration intraveineuse de corticoïdes est réalisée lors des premiers jours du traitement (« bolus » de méthylprednisolone). Après un traitement initial de trois à quatre semaines, la dose est progressivement diminuée pour être arrêtée au bout de 12 à 18 mois environ.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est le médicament le plus employé dans la maladie de Wegener. Il est utilisé d'abord en association avec les corticoïdes jusqu'à ce que la rémission soit obtenue.

C'est un immunosuppresseur dont le rôle est de soulager l'inflammation et de supprimer les auto-anticorps nocifs. Ce médicament est administré par voie intraveineuse tous les 15 jours pendant un mois puis toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission. Il peut aussi être donné par voie orale tous les jours.

Méthotrexate et azathioprine

Dès que la maladie est stabilisée, le cyclophosphamide est remplacé par d'autres immunosuppresseurs d'usage courant, notamment le méthotrexate ou l'azathioprine, dans le but de maintenir la rémission (traitement dit d'entretien).

En cas de forme active mais moins grave de maladie de Wegener, le méthotrexate est parfois prescrit d'emblée, à la place du cyclophosphamide et en association avec la prednisone, car il entraîne moins d'effets secondaires. Il peut se prendre soit par voie orale, soit sous forme d'injection intramusculaire, toutes les semaines.

Habituellement, le traitement par méthotrexate ou azathioprine en entretien dure 18 mois à trois ans. Après cette période, si la maladie semble stable, on réduit graduellement la dose avant de mettre fin au traitement.

Antibiotiques

Il est fréquent que des antibiotiques soient utilisés en complément dans le traitement de la maladie de Wegener, surtout chez les personnes chez qui l'inflammation du nez et des sinus est le symptôme principal. Par ailleurs, il semble que certains antibiotiques, comme le cotrimoxazole, réduisent le taux de rechutes.

Autres traitements

Certains médicaments anti-douleurs peuvent permettre de soulager les douleurs des sinus, de la tête, des oreilles, des articulations… Par ailleurs, des lavages du nez au sérum physiologique et l'application de pommade grasse ou cicatrisante permettent de limiter les désagréments causés par les lésions nasales et d'éliminer les croûtes.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Des médicaments ayant donné des résultats prometteurs dans le traitement des maladies inflammatoires sont à l'étude pour la maladie de Wegener résistant aux traitements conventionnels (mycophénolate mofétil, infliximab, rituximab et immunoglobulines par voie intraveineuse). Enfin, les rares personnes dont les séquelles comprennent une insuffisance

rénale doivent être dialysées (leur sang doit être filtré artificiellement).

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Avant l'utilisation du cyclophosphamide en association avec les corticoïdes (années 60), la granulomatose de Wegener était une maladie incurable, entraînant la plupart du temps le décès quelques mois après l'apparition des manifestations de l'atteinte rénale.

Aujourd'hui, plus de 90 % des malades répondent au traitement, et 75 % obtiennent une rémission de la maladie. Le pronostic s'est donc considérablement amélioré.

Malheureusement, en dépit des traitements prolongés, les rechutes sont très fréquentes (50 % des malades environ). Dans ces cas-là, il faut reprendre le traitement d'attaque, comme lors des précédentes « crises ». Certaines séquelles sont hélas définitives, mais le traitement permet de limiter considérablement ces problèmes.

Quels sont les risques des traitements ?

Les médicaments utilisés dans la granulomatose de Wegener sont des produits puissants qui peuvent entraîner certains effets secondaires. Toutefois, il est important de noter que le médecin évalue toujours les bénéfices du traitement par rapport aux risques, de sorte à limiter au maximum les effets indésirables. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises). Il ne faut jamais arrêter brutalement un traitement sans avis médical.

Le cyclophosphamide est très efficace, mais c'est un médicament qui agit en diminuant les capacités du système immunitaire (« immunosuppresseur »). Le cyclophosphamide augmente donc le risque d'infection et peut entraîner entre autres effets secondaires une diminution du nombre de globules rouges ou blancs, des saignements de la vessie (cystite hémorragique), une chute de cheveux (réversible), des nausées, une disparition des règles... Il n'est pas toujours bien supporté. Lorsqu'il est prescrit sur de longues durées (ce qui n'est plus le cas aujourd'hui, sauf cas particulier), il peut également entraîner une stérilité et parfois des cancers de la vessie.

L'administration prolongée de corticoïdes est responsable d'effets indésirables chez beaucoup de malades, dont une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une déminéralisation des os (ostéoporose), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et vont commencer à s'estomper quand les doses diminuent.

L'azathioprine et le méthotrexate peuvent également augmenter le risque d'infection, donner des nausées, entraîner la formation de lésions et d'ulcères dans la bouche...

Dans tous les cas, quel que soit le traitement choisi par le médecin, tous les malades font l'objet d'un suivi médical étroit avec analyses de sang régulières, visant à évaluer la réponse au traitement et à déceler les éventuels effets secondaires.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Ces médicaments prescrits sur une longue durée doivent être pris quotidiennement et être accompagnés d'un suivi médical qui peut paraître contraignant. Ils peuvent en outre induire des modifications physiques ou psychiques comme des changements d'humeur ou de com-

portement. Par ailleurs, afin de contrer la prise de poids rapide due aux corticoïdes, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sel (à cause de la rétention d'eau), et ce pendant toute la durée du traitement.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Dans la majorité des cas, lorsque la maladie est prise en charge à temps, les effets bénéfiques du traitement rassurent le malade. Cependant, chacun réagit différemment face à la maladie, et la granulomatose de Wegener s'accompagne souvent de signes de détresse psychologique et de dépression. Le traitement, long et générateur d'effets indésirables, peut être mal vécu et être source d'anxiété.

Pour que la thérapie soit la plus efficace possible, les personnes atteintes doivent participer activement à leur traitement et, si le besoin se fait sentir, bénéficier d'un soutien psychologique.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Un des risques majeurs lié à la maladie mais aussi aux médicaments est la grande vulnérabilité aux infections. Ainsi, les symptômes évoquant une infection (fièvre, toux, douleurs, « rhume ») ne doivent pas être négligés et doivent rapidement faire l'objet d'une consultation médicale.

Par ailleurs, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer, car le tabac risque d'accentuer les troubles vasculaires. Certains médicaments, comme le méthotrexate, imposent un arrêt de la consommation d'alcool. De manière générale, adopter une meilleure hygiène de vie, pratiquer régulièrement une activité physique, éviter le stress, le surmenage, et les lieux enfumés ou pollués contribuent à maintenir les personnes atteintes en meilleure santé.

Comment se faire suivre ?

Le suivi des personnes atteintes d'une granulomatose de Wegener se fait habituellement dans des consultations spécialisées dans les vascularites.

Dès que le diagnostic est posé, le traitement est mis en place. Un suivi attentif doit être instauré, pour vérifier que les symptômes régressent, mais aussi pour s'assurer que le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de rechute. Même en cas de rémission, il faut consulter régulièrement son médecin.

L'évolution du syndrome inflammatoire et l'apparition d'éventuelles complications dues au traitement seront surveillées par des prises de sang régulières. Le dosage des ANCA est également systématique car leur persistance est associée à un nombre de rechutes élevé.

Des analyses d'urine régulières sont également instaurées afin de déceler rapidement l'apparition d'une éventuelle glomérulonéphrite.

En outre, une radiographie des poumons sera probablement réalisée régulièrement afin de s'assurer qu'il n'y a pas de rechute (apparition de nodules ou d'infiltrats).

Des troubles cardiaques pouvant aussi survenir, un électrocardiogramme (examen qui permet d'enregistrer l'activité du cœur) doit être systématiquement effectué chez tous les malades pour les détecter au début de la maladie.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses. Par ailleurs, si une anesthésie doit être envisagée, il est impératif de faire part du diagnostic de granulomatose de Wegener à l'équipe soignante.

Peut-on prévenir cette maladie ?

A l'heure actuelle, il n'existe aucune prévention possible de la granulomatose de Wegener.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

Alors que la granulomatose de Wegener était quasiment mortelle pour tous les malades il y a trente ans, c'est aujourd'hui une affection bien prise en charge. Mais elle n'en demeure pas moins une affection sévère. La qualité de vie des personnes atteintes de cette maladie dépend très fortement de l'importance des séquelles (insuffisance rénale, baisse de l'audition, rétrécissement de la trachée, déformation du nez, sinusites chroniques) qui peuvent avoir un retentissement social et psychologique non négligeable. Ainsi, de nombreux malades jugent leur activité quotidienne durablement remise en cause par la maladie. Par ailleurs, le risque de rechutes reste présent tout au long de la vie.

De plus, le traitement lui-même peut considérablement altérer la qualité de vie de certaines personnes. Cependant, les médicaments actuels permettent de sauver la vie de quasiment tous les malades et leur permettent de vivre relativement normalement, du moins lorsque la maladie n'est plus active. Dans certains cas, la guérison est définitive. Cependant, il n'est en aucun cas possible de prévoir si de rechute surviendront et quand.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur la maladie de Wegener porte sur une meilleure compréhension des mécanismes en cause dans la maladie, et sur l'amélioration constante des traitements, notamment dans le but de limiter les effets indésirables, certains immunosuppresseurs étant actuellement en phase de test.

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Comme pour d'autres maladies qui peuvent atteindre différents organes (maladies systémiques), les personnes atteintes de formes graves ou compliquées de la maladie de Wegener peuvent bénéficier de certaines prestations sociales sous certaines conditions. L'exonération du ticket modérateur, qui correspond au remboursement à 100 % des dépenses dues à la maladie, peut être accordée lors de certaines complications qui nécessitent un traitement long et coûteux. Il faut en discuter avec le médecin qui en fera la demande le cas échéant.

Certains malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 % de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Loïc Guillevin - Docteur Christian Pagnoux

Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques
Hôpital Cochin, Paris

Wegener Infos et Vascularites

Association Fenix - Maladies Rares Autrement (vascularites)

La maladie de Willebrand

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Willebrand. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Willebrand ?

La maladie de Willebrand (MW) (ou maladie de von Willebrand) désigne toute pathologie hémorragique génétique due à un défaut de la quantité, de la structure ou de la fonction d'un facteur participant à la phase initiale du processus de la coagulation (hémostase) appelé facteur Willebrand, du nom du docteur Erik von Willebrand, médecin finlandais qui a décrit la maladie en 1926.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre des cas présents dans une population à un moment donné) est difficile à estimer, car les formes les plus modérées peuvent ne pas s'accompagner de saignements. Le nombre de patients chez qui un traitement est nécessaire a été estimé à environ 1 sur 8 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Les hommes et les femmes sont également atteints. Elle est présente partout dans le monde.

A quoi est-elle due ?

La maladie de Willebrand est une maladie génétique et héréditaire. Elle est causée par une altération (mutation) d'un gène appelé *VWF* et localisé sur le chromosome 12. Ce gène possède l'information permettant de fabriquer une protéine appelée facteur Willebrand, présente dans le sang circulant et la paroi des vaisseaux, qui intervient dans l'hémostase (initiant le processus de la coagulation du sang). Il n'est pas exclu que d'autres gènes puissent jouer un rôle dans la régulation de la quantité (concentration) du facteur Willebrand dans la circulation sanguine.

Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, elle n'est pas contagieuse.

Pourquoi le processus de la coagulation est-il perturbé chez les malades atteints de MW?

Lors d'une plaie ou d'un traumatisme, des vaisseaux sanguins se fissurent et un saignement plus ou moins important se produit. Normalement, la survenue de cette brèche déclenche un processus destiné à la colmater : l'hémostase qui conduit à la formation d'un amas de plaquettes sanguines, puis d'un caillot. A l'issue de ce processus le sang liquide se transformera en caillot solide et le saignement s'arrêtera. Ce phénomène utilise des cellule sanguines (les plaquettes), et plusieurs protéines du sang appelées facteurs de la coagulation ou de l'hémostase. Ces facteurs sont numérotés en chiffres romains : I, II, etc, ou appelés par des noms propres comme le facteur Willebrand.

Le facteur Wilebrand agit à deux niveaux dans l'hémostase : il stimule l'agrégation plaquettaire, ce qui veut dire qu'il est nécessaire pour que les plaquettes se réunissent au niveau de la plaie pour essayer de la colmater. De plus, il est nécessaire au bon fonctionnement d'un autre facteur de la coagulation, le facteur VIII : il le transporte dans le sang circulant, protégeant sa durée de vie. Il existe une autre maladie hémorragique, l'hémophilie A, qui elle, est liée au déficit génétique en facteur VIII (anomalie d'un autre gène) sans déficit en facteur Willebrand.

Du point de vue de sa structure, le facteur Willebrand est formé de sous-unités identiques qui s'associent pour former des molécules de taille variable: on dit qu'il est «multimérisé».

Quels sont les différents types de la maladie ? Quelles en sont les manifestations ?

Il existe trois grands types de maladie de Willebrand. Les manifestations dépendent du type.

La MW de type 1 concerne la plupart des malades, encore que cette notion soit discutée. Le facteur Willebrand n'est pas altéré mais fabriqué en quantité moindre ou ayant une durée de vie plus courte dans la circulation sanguine, ce qui dans les deux cas induit un déficit quantitatif partiel.

Les personnes atteintes d'une MW de type 1 sont pour la plupart asymptomatiques ou présentent des saignements mineurs comme des bleus (ecchymoses), un saignement des gencives (gingivorragie), du nez (épistaxis) ou un saignement prolongé après une coupure. Les femmes peuvent présenter des règles abondantes et pouvant durer plus de 7 jours (ménorragie).

Les malades atteints de MW de type 1 peuvent présenter des hémorragies graves lorsqu'ils s'exposent à un risque hémorragique comme une chirurgie ou un traumatisme, d'où l'intérêt de diagnostiquer cette maladie, même si elle est bénigne. Chez les femmes, le taux de facteur Willebrand se normalise pendant la grossesse, mais diminue rapidement après l'accouchement. Il faut donc surveiller les saignements pendant cette période car il existe un risque d'hémorragie.

La MW de type 2 est relativement fréquente, vraissemblablement aussi fréquente que le type 1. Le facteur Willebrand se trouve en quantité normale ou peu diminué mais il est altéré dans sa structure (déficit qualitatif). La symptomatologie est identique à celle du

type 1, mais parfois avec des manifestations hémorragiques plus graves, telles que des hémorragies digestives. Il existe quatre catégories de MW de type 2 de fréquence relativement identique. Obtenir un diagnostic précis du sous-type est utile, car pour certains d'entre eux il existe des différences de traitement.

Trois formes appelées types 2A, 2B et 2M touchent la fonction du facteur Willebrand dans la formation du clou plaquettaire.

- Les MW de type 2A et 2M correspondent à un défaut d'interaction du facteur Willebrand avec les plaquettes sanguines. Elles se distinguent par des anomalies structurales distinctes du facteur Willebrand. Ainsi, par exemple, dans la MW de type 2A, la multimérisation du facteur Willebrand est défectueuse, avec un déficit de molécules de grande taille.

- Dans la MW de type 2B, le facteur Willebrand se lie aux plaquettes mais il le fait dans la circulation sanguine plutôt qu'au niveau de la plaie. L'organisme élimine alors ces amas de plaquettes de la circulation, ce qui entraîne un déficit en plaquettes.

- La quatrième forme est appelée 2N (le N vient de Normandie où l'un des premiers patients a été identifié). L'anomalie du facteur Willebrand touche sa capacité à transporter le facteur VIII dans la circulation sanguine. Ainsi, dans ce type, la formation du clou plaquettaire se fait normalement, mais le facteur Willebrand n'accroche pas correctement le facteur VIII, ce qui entraîne une diminution du taux de ce dernier dans le sang circulant, comme dans l'hémophilie A, dont il faut distinguer la MW de type 2N.

La MV de type 3 est très rare. Elle affecte environ une personne sur 500 000. Il s'agit du type le plus grave car le taux du facteur Willebrand est très diminué (déficit quantitatif sévère, < 1% de la normale), et elle s'accompagne également d'un taux très diminué de facteur VIII (<10% de la normale). Ainsi, à la symptomatologie de la MW s'ajoute celle de l'hémophilie A sévère, faite de saignements au niveau des muscles et des articulations.

Ces saignements au niveau des muscles (hématomes) et des articulations (hémarthroses) peuvent survenir spontanément ou après un traumatisme minime, et ce dès que l'enfant commence à déambuler. Les hématomes musculaires sont des épanchement de sang à l'intérieur du muscle qui apparaissent après un choc, une torsion ou une injection intramusculaire. Ils peuvent comprimer d'autres éléments (vaisseaux sanguins, nerfs) et peuvent nécessiter, s'ils ne sont pas traités à temps, d'être évacués par une chirurgie. L'hémarthrose, ou présence de sang à l'intérieur d'une articulation, a tendance à se répéter (récidiver) et doit être traitée rapidement, suffisamment longtemps.

D'autres saignements peuvent apparaître, dont certains plus redoutables car ils peuvent entraîner un risque vital, comme au niveau du cerveau (hémorragie intra-crânienne, hémorragie cérébrale), ou des hémorragies internes (dans le thorax ou dans l'abdomen). Si elles ne sont pas rapidement prises en charge, les hémorragies internes graves peuvent être mortelles. C'est pourquoi il est important de reconnaître les symptômes des saignements pouvant être graves :

Signes d'hémorragie cérébrale : maux de tête persistants ou s'intensifiant, vomissements répétés, somnolence ou comportement inhabituel, faiblesse ou maladresse subite d'un bras ou d'une jambe, raideur du cou ou douleur à la mobilisation du cou, vision double, strabisme (yeux qui louchent), perte d'équilibre à la marche ou manque de coordination, convulsions ou contractions spasmodiques des membres

Saignements qui pourraient obstruer les voies respiratoires : un saignement (hématome) dans la région du cou, à la gorge ou à la langue ; des difficultés respiratoires sans cause apparente.

Saignements musculaires qui peuvent comprimer des nerfs et des vaisseaux importants : un saignement du muscle psoas iliaque, au niveau du bassin (qui pourrait comprimer d'importants nerfs de la jambe); un saignement à l'avant-bras ou au mollet (qui pourrait comprimer d'importants nerfs de la main ou du pied). Toute perte de sensibilité ou de motricité, ou toute anomalie de la coloration et de la chaleur (blanc et froid, violacé et chaud) au niveau d'un membre ou d'une partie d'un membre, doit faire craindre un saignement comprimant un nerf ou un vaisseau sanguin.

Saignement dans les articulations, surtout aux genoux, aux chevilles et aux coudes : le premier signe est une sensation de compression relativement indolore au niveau de l'articulation. Au toucher, l'articulation semble un peu gonflée. À mesure que les heures passent, l'articulation devient chaude au toucher, douloureuse à la flexion ou à l'extension complète. Il devient difficile de faire supporter un poids à l'articulation. À ce moment, on note une enflure apparente. À mesure que le saignement se poursuit et que l'enflure augmente, l'articulation ne peut plus bouger. Elle devient fixe, dans une position légèrement fléchie, pour tenter de soulager quelque peu la pression interne. À ce moment, la douleur peut devenir intolérable. Le saignement ralentit après quelques jours lorsque l'articulation est gonflée de sang. Lentement, le saignement cesse et le long processus d'absorption du sang qui se trouve dans la cavité articulaire commence.

Quelle est son évolution ?

La gravité de la maladie dépend de son type comme on vient de le voir. Certaines hémorragies graves peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées. Ce risque concerne surtout la MW de type 3 et certains types 2.

L'évolution de la maladie dans le temps est variable, des périodes calmes succédant à des périodes symptomatiques. Les femmes connaissent une évolution cyclique avec une accentuation des symptômes pendant les règles.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Willebrand ?

Le diagnostic de MW peut ne pas être aisé. Il se fait chez un patient qui présente des saignements exagérés ou inexpliqués, ou dans le cadre d'une enquête familiale, par dosage de trois paramètres sanguins : dosage du taux de facteur VIII, dosage du taux de facteur Willebrand (facteur Willebrand antigène) et dosage de la capacité du facteur Willebrand à se lier aux plaquettes (facteur Willebrand cofacteur de la ristocétine). Sont également réalisés le comptage du nombre de plaquettes, la mesure du temps de saignement (temps que mettent les plaquettes à colmater une plaie cutanée minime à l'avant-bras), ou la mesure du temps d'occlusion par les plaquettes d'un petit dispositif. D'autres tests plus spécialisés peuvent être nécessaires pour diagnostiques le type ou le sous-type de MW.

Il faut savoir que des dosages normaux ne permettent pas toujours d'exclure complètement la maladie car il y a des périodes (par exemple à l'occasion d'une infection ou d'une grossesse) où le facteur Willebrand se normalise spontanément. Ceci demande à ce que les examens soient répétés, si la maladie est suspectée.

En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Les dosages se font par simple prise de sang. Certains devront être effectués dans des laboratoires spécialisés. En plus d'établir le diagnostic, ils serviront à déterminer le degré de gravité de la maladie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il faut distinguer la MV d'autres troubles de la coagulation : l'hémophilie A, des déficits en autres facteurs de la coagulation, d'autres défauts d'agrégation plaquettaire... Le dosage des facteurs de la coagulation et une étude du fonctionnement des plaquettes sanguines permettront de faire la différence, ainsi que des tests spécifiques tels que l'étude de la capacité du facteur Willebrand à se lier au facteur VIII.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare?

En théorie oui, dans le cadre d'une MW connue dans la famille, on peut déterminer les taux de facteurs VIII et Willebrand à la naissance ou chez le nourrisson avant que les premiers symptômes n'apparaissent. Mais ces tests peuvent ne pas permettre de faire le diagnostic dans la période néonatale quand il s'agit des formes les plus modérées de la maladie; il faut donc les renouveler après l'âge de 6 mois à 1 an.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants?

La maladie de Willebrand se transmet de manière autosomique (non liée aux chromosomes sexuels). En fonction des types de la maladie, la transmission est dominante ou récessive (figure 1). Dans les formes de type 1 et la plupart des types 2, elle est dominante: un malade (qui a une copie d'un gène présentant une mutation) a un risque sur deux de transmettre la maladie à chacun de ses enfants, quel que soit leur sexe, et ce risque est le même à chaque grossesse. Dans le type 3 (forme grave) et le type 2N, la transmission est récessive, c'est-à-dire que les personnes atteintes ont reçu un gène muté de chacun de leurs parents. Ces derniers ont un risque sur 4 de transmettre cette forme grave de la maladie à chacun de leurs enfants (risque identique à chaque grossesse). La maladie peut être exceptionnellement le fait d'une mutation génétique non transmise par les parents : on parle alors de néomutation, c'est-à-dire nouvellement apparue.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

En théorie oui, mais compte tenu que la grande majorité des patients ne présenteront pas de symptômes de la maladie, son intérêt est très limité, et son opportunité éthiquement discutable. Toutes les mutations liées aux différents types de MV n'ont pas été identifiées : dans ce contexte, il est difficile à l'heure actuelle de prédire à partir d'un test génétique si l'enfant sera atteint d'une forme grave de MV.

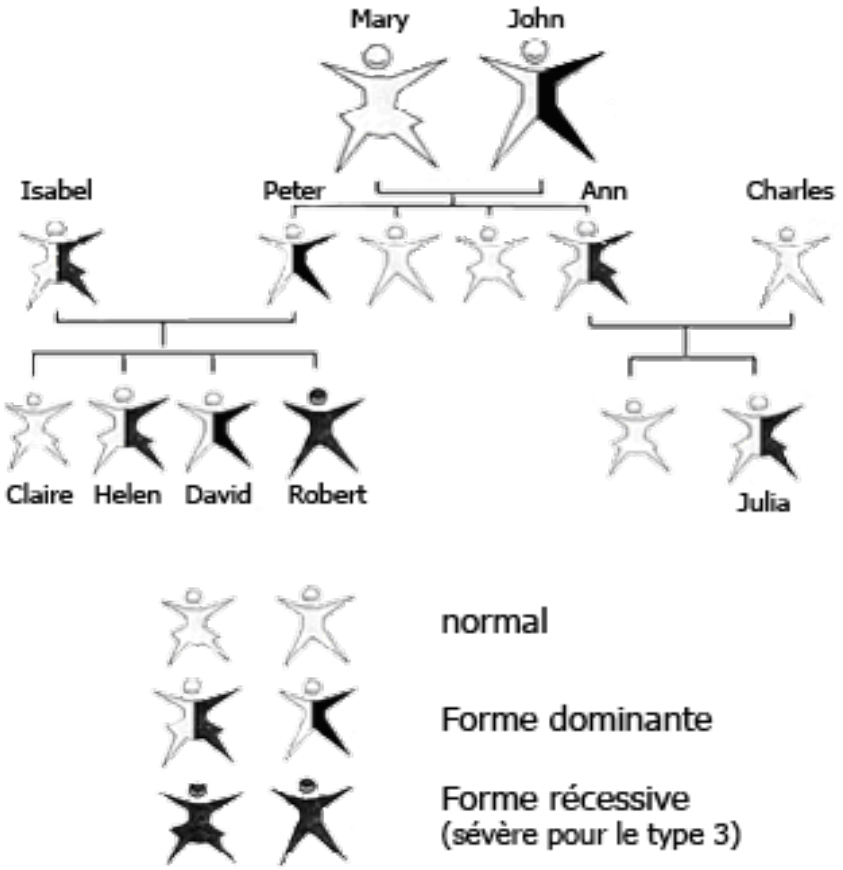


Figure 1 : L'hérédité de la maladie de Willebrand
(adapté du site de la Société Canadienne d'Hémophilie http://www.hemophilia.ca/fr/2.2.3.php)
Lorsqu'un seul des parents est atteint d'une forme dominante (John dans le schéma), le risque de transmission aux enfants est de 50%. Lorsque les deux parents en sont atteints (Peter et Isabel dans le schéma) il existe un risque sur 4 pour chaque grossesse de transmettre une forme récessive de la MW, car l'enfant recevra deux gènes mutés (un de chaque parent, Robert dans le schéma)

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La maladie de Willebrand se transmettant dans la plupart des cas de génération en génération, l'identification d'un cas dans une famille peut faire rechercher la présence de la maladie chez d'autres parents proches (parents, fratrie, enfants). La consanguinité (mariage entre cousins) favorise la survenue de formes récessives.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour la maladie de Willebrand ?

Beaucoup de patients n'ont pas besoin de traitement car les saignements mineurs se tarissent spontanément ou à l'aide de mesures simples, telles que comprimer une petite plaie cutanée ou les narines pendant quelques minutes en cas de saignement du nez.

Tous les patients porteurs d'une MW doivent a priori respecter les mêmes règles de prévention que celles appliquées dans tous les autres cas de risque hémorragique accru : contre-indication de l'aspirine et de ses dérivés, des injections intramusculaires, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris ceux vendus sans ordonnance (médicaments contenant de l'ibuprofène...). Après une prise de sang ou un vaccin (qui doit être effectué

par voie sous-cutanée à la face externe du bras), un temps de compression manuelle de 5 minutes du point de ponction doit être respecté et un pansement semi-compressif doit être mis en place et laissé plusieurs heures.

Il existe deux types de traitement spécifique pour contrôler la maladie, bien qu'il soit impossible à l'heure actuelle de la guérir. Le traitement varie en fonction du type de MV.

Pour la plupart des malades de type 1, le traitement utilisé est la desmopressine, que ce soit pour traiter les épisodes de saignement ou pour les prévenir lors de situations à risque. Il s'agit de la copie synthétique d'une hormone normalement produite par l'organisme. Le but de ce traitement est d'aller puiser le facteur Willebrand stocké dans l'organisme, notamment au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins, pour le libérer dans le sang circulant ce qui permet une correction transitoire (quelques heures) du déficit. La desmopressine s'administre par voie intraveineuse à l'hôpital, ou par inhalation intranasale. Cependant, tous les patients ne sont pas répondeurs. C'est pourquoi on réalise un «test thérapeutique» avant de mettre en route le traitement. Ce test consiste en l'administration de la desmopressine, puis en des prélèvements sanguins dans les heures qui suivent pour réaliser des dosages du facteur Willebrand et du facteur VIII. Si ces dosages deviennent normaux, le patient répondra au traitement.

Pour les patients non répondeurs à la desmopressine (la plupart des MW de type 2 et tous les malades atteints du type 3), et en cas d'hémorragie majeure ou de chirurgie importante chez tous les patients, on met en place un traitement dit de substitution, car il consiste à injecter les facteurs défectueux. Ceux-ci sont administrés sous forme de concentrés de facteur Willebrand associés ou non à des concentrés de facteur VIII, par voie intraveineuse. Ce sont des médicaments dérivés du plasma humain.

Dans toutes les formes de la maladie, des mesures adjuvantes sont utiles. L'administration d'acide tranéxamique en comprimés ou en ampoules, aide à faire tenir le caillot sanguin en place. Ces traitements sont utiles en cas de saignement des muqueuses (bouche, nez, intestins, utérus). Un traitement hormonal est souvent efficace pour réduire le volume des règles.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

La desmopressine normalisera la coagulation pendant quelques heures seulement en augmentant le taux de facteur de Willebrand dans le sang. Comme on puise ce facteur dans les réserves de l'organisme, il faut attendre au moins 24 heures entre chaque administration pour permettre à ces réserves de se reconstituer.

Les médicaments dérivés du sang normaliseront la coagulation par un apport extérieur (exogène) des facteurs de la coagulation, et seront efficaces en cas d'hémorragie importante ou de chirurgie. Leur injection doit être répétée tant que persiste le risque hémorragique, car leur durée d'action est elle aussi limitée à quelques heures.

L'acide tranéxamique empêche le caillot sanguin de se désintégrer, mais ne favorise pas sa formation ; il ne remplace donc pas la desmopressine ou le traitement substitutif, mais aide à consolider le caillot.

Quels sont les risques du traitement ?

La desmopressine peut parfois produire des effets secondaires bénins, notamment des bouffées de chaleur et une rougeur au niveau du visage, un mal de tête léger, des nausées et des crampes au ventre. Si les symptômes persistent et même s'ils s'accompagnent de

vomissements, il ne faut pas boire.

La desmopressine est un antidiurétique et favorise donc la rétention liquidienne. Par conséquent, il faut boire peu après son administration. En cas de mal de tête très intense ou s'il n'y pas eu d'urine 24 heures après avoir pris la desmopressine, il faut se rendre dans un centre de traitement de l'hémophilie ou des troubles de la coagulation ou encore au service des urgences.

L'acide tranéxamique peut provoquer des effets secondaires légers comme des nausées, des diarrhées, des maux de ventre et des étourdissements. Ils cessent avec l'arrêt du traitement ou simplement la diminution de la dose.

Les médicaments dérivés du sang sont devenus sûrs avec les procédés actuels qui ont fait disparaître les risques de transmission des virus de l'hépatite B ou C ou le VIH. Même si le risque est infime, la recommandation de se faire vacciner contre l'hépatite A est toujours maintenue.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Pour les patients qui nécessitent un traitement par la desmopressine et *a fortiori* pour ceux qui ont une forme plus grave et doivent recevoir un traitement de substitution, les contraintes liées au traitement dépendront de la fréquence à laquelle il est administré. Ce traitement sera plus contraignant dans les cas sévères. Mais il faut rappeler que la plupart des malades ne nécessitent pas d'être traités en dehors des risques hémorragiques connus (une chirurgie, par exemple). Ces médicaments n'affectent en rien les activités de la vie quotidienne.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Dans certains cas, la prise en charge du patient et de sa famille doit être globale pour prendre en compte tous les aspects médicaux et non médicaux de la maladie.

Quelles précautions prendre ?

En cas de douleurs, il faut éviter les analgésiques qui contiennent de l'aspirine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), car ils entravent aussi le bon déroulement du processus de la coagulation. Il faut utiliser les médicaments à base de paracétamol. Une articulation ou un membre qui souffre doit être immobilisé et mis au repos dans une position qui respecte la douleur. Les injections intramusculaires sont interdites ; ainsi les vaccinations doivent être réalisées par voie sous-cutanée. Devant tout symptôme inhabituel ou évoluant de façon inhabituelle, il faut contacter son centre de traitement.

Il faut éviter les risques de traumatismes comme les sports de contact.

Comment se faire suivre ?

Même si dans la très grande majorité des cas l'impact de la MV sur la vie quotidienne est minime, il faut être connu et suivi régulièrement dans un centre de traitement spécialisé pour les troubles de la coagulation (centres de traitement de l'hémophilie – en France, CTH ou CTRH - ou consultation d'hémostase spécialisée dans les CHU). Cela permet, en cas de traumatisme ou de nécessité d'intervention chirurgicale, de pouvoir bénéficier le plus rapidement possible du traitement le plus adapté à la situation. Par ailleurs, ce suivi régulier

permet la mise à jour des informations et des connaissances sur la maladie et ses évolutions diagnostiques et thérapeutiques.

Pour les femmes, il faut prévoir un suivi gynécologique particulier. Elles peuvent avoir des saignements en dehors des règles (métrorragies) et des saignements abondants pendant les règles (ménorragies) susceptibles d'entraîner une anémie. La grossesse et l'accouchement doivent être surveillés.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les équipes d'urgence doivent être immédiatement informées de l'existence de la maladie de Willebrand, du traitement habituellement utilisé et le cas échéant des coordonnées du centre qui suit le patient. Pour les patients français, il est recommandé de porter toujours sur eux la carte de Soins et d'Urgence remplie et mise à jour par le centre spécialisé qui les suit. Cette carte a été établie par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec des professionnels de santé. Elle doit être présentée dans les services d'Urgence car elle contient des informations essentielles à la bonne prise en charge du patient.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Il n'existe pas de moyen de prévenir l'apparition de la maladie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie de Willebrand sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

En ce qui concerne la scolarité, les enfants peuvent être scolarisés normalement. Il est indispensable de prévenir le directeur de l'établissement, les enseignants et le médecin et/ou l'infirmière scolaires sur l'état de santé de l'enfant, ainsi que sur son traitement et la conduite à tenir en cas de problème. Le numéro de son centre de traitement, lorsqu'il y en a un, doit être communiqué dans l'intérêt de l'enfant. La rédaction d'un protocole d'accueil individualisé (PAI) est recommandée.

Sur le plan sportif, il est possible de pratiquer une activité physique laquelle est, de plus, souhaitable. Il faut encourager les activités qui ne comportent pas de risque de choc (natation, gymnastique, marche, vélo…) et éviter, dans les formes plus sévères de MV, celles qui peuvent entraîner un risque traumatique (judo, boxe, rugby, parachutisme, arts martiaux). Les personnes encadrant ces activités doivent être au courant du diagnostic du trouble de la coagulation et connaître les conduites à tenir en cas de problème. Chaque cas est individuel et les activités conseillées et interdites pour chacun doivent être envisagées avec son médecin spécialiste.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche porte sur l'identification des anomalies génétiques liées aux différents types

de MV. Elle porte aussi sur les traitements.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la maladie de Willebrand ?

En contactant les associations consacrées à l'hémophilie et aux troubles de la coagulation. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur **Orphanet** (www.orpha.net)

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 08 10 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

CENTRE DE REFERENCE DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

Professeur Agnès Veyradier (Coordonnateur)
Docteur Catherine Boyer-Neumann

Service d'Hématologie Biologique
Hôpital Antoine Béclère, Clamart

Professeur Jenny Goudemand (Coordonnateur)

Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Docteur Edith Fressinaud
Docteur Marc Trossaert

Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
Centre Hospitalier Universitaire, Nantes

Docteur Thierry Lambert
Docteur Marie Dreyfus

Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
et Service d'Hématologie biologique
Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Docteur Annie Borel-Derlon

Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
Centre Hospitalier Universitaire, Caen

Association française des hémophiles

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

La maladie de Wilson

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Wilson. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie de Wilson ?

La maladie de Wilson est une maladie génétique caractérisée par l'accumulation toxique de cuivre dans l'organisme, essentiellement dans le foie et le cerveau. C'est une des rares maladies génétiques à pouvoir être traitée efficacement. En l'absence de traitement, elle entraîne des troubles neurologiques (tremblements, difficultés de langage, raideur…) et/ou une atteinte du foie potentiellement dangereuse.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de la maladie de Wilson varie de une personne sur 30 000 à une personne sur 100 000 selon les pays.

Qui peut en être atteint ?

La maladie se manifeste le plus souvent entre 5 et 40 ans. Elle atteint autant les hommes que les femmes.

A quoi est-elle due ?

La maladie de Wilson est une maladie génétique héréditaire conduisant à une mauvaise élimination du cuivre par l'organisme. Le cuivre est un métal naturellement présent dans divers aliments ; dans le corps, il est indispensable à la fabrication de nombreuses protéines, et joue un rôle, entre autres, dans la croissance, la solidité des os, le fonctionnement des globules rouges et blancs.

Après ingestion, le cuivre est transporté vers le foie où il est stocké. Normalement, le cuivre en excès est éliminé majoritairement dans la bile (liquide produit par le foie), alors qu'une petite fraction est éliminée dans l'urine. Enfin, une autre fraction du cuivre passe dans le sang en « s'accrochant » à une molécule (la céruléoplasmine) qui le transporte. Dans le

cas de la maladie de Wilson, l'élimination du cuivre en excès se fait mal, provoquant une accumulation toxique de cuivre dans le foie. De plus, le cuivre qui passe dans le sang ne parvient pas à se lier correctement à la céruléoplasmine et il circule en partie sous une forme « libre », qui est toxique pour le cerveau ou les autres organes comme les yeux ou les reins.

On ne connaît pas exactement les mécanismes à l'origine de la mauvaise élimination du cuivre, mais on sait qu'elle est due à l'anomalie d'un « transporteur de cuivre », qui permet normalement d'évacuer le cuivre hors des cellules. La fabrication de ce transporteur est « commandée » par un gène appelé *ATP7B* (situé sur le chromosome 13). Ce gène est altéré (muté) chez les personnes atteintes de la maladie de Wilson. Il entraîne la production d'un transporteur de cuivre inefficace.

Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, la maladie de Wilson n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

L'accumulation de cuivre dans l'organisme débute dès la naissance, mais il faut plusieurs années avant que l'excès de cuivre devienne toxique. C'est pourquoi les premiers symptômes n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années, le plus souvent à l'adolescence (entre 10 et 20 ans) ou à l'âge adulte. En l'absence de traitement, les manifestations cliniques sont les suivantes :

Atteinte du foie (atteinte hépatique)

Chez toutes les personnes atteintes, l'accumulation du cuivre débute dans le foie et les premiers symptômes sont souvent liés à l'inflammation du foie (hépatite).

L'atteinte hépatique est de sévérité variable. Elle peut être soit progressive, soit brutale.

Elle peut ressembler à une hépatite virale, avec une légère augmentation du volume du foie (hépatomégalie), une fatigue importante, une perte d'appétit, un amaigrissement et l'élévation de certaines substances dans le sang (appelées transaminases) caractéristiques des troubles de la fonction hépatique.

Dans certains cas, le fonctionnement du foie s'altère brutalement. Surviennent alors une jaunisse (ou ictère), c'est-à-dire une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux, un gonflement de l'abdomen dû à l'accumulation de liquide (ascite), de la fièvre, et parfois des troubles de la conscience.

Généralement, plus les symptômes apparaissent tôt dans la vie, plus l'atteinte du foie est sévère.

Dans certains cas, l'atteinte du foie peut évoluer vers une cirrhose. La cirrhose correspond à la transformation progressive du foie en un organe dur composé de tissu « cicatriciel » fibreux.

Lorsque le foie est sévèrement endommagé et qu'il n'est plus capable de fonctionner normalement, on parle d'insuffisance hépatique. Une telle insuffisance peut mettre la vie en danger.

Une augmentation du volume de la rate, un autre organe situé dans l'abdomen, est également présente chez certains malades. Elle peut être source de gêne ou d'inconfort, voire de douleurs.

Atteinte du cerveau (neurologique) et troubles psychiatriques

En second lieu, le cuivre s'accumule dans le cerveau et perturbe son fonctionnement. Les manifestations neurologiques concernent le plus souvent les adolescents et les adultes. Elles sont toujours accompagnées d'une atteinte du foie, mais celle-ci est parfois silencieuse (ou asymptomatique, c'est-à-dire sans aucune manifestation).

Les symptomes varient en fonction de la zone du cerveau endommagée.

Ils peuvent inclure un tremblement des bras, des jambes ou de la tête, ainsi que des contractions anormales de certains muscles qui entraînent des torsions des mains ou des pieds (dystonies) et des mouvements répétitifs. Les tremblements s'accentuent lors des activités demandant de la précision, comme écrire, boutonner sa chemise... Des troubles de l'équilibre, une maladresse, un défaut de coordination des mouvements peuvent également survenir, empêchant la marche et la plupart des gestes quotidiens. Ces symptômes ressemblent un peu à ceux de la maladie de Parkinson.

Par ailleurs, les malades peuvent également souffrir d'une lenteur d'exécution des mouvements (bradykinésie) surtout au niveau de la langue, des lèvres et des mâchoires, ce qui gêne la parole (l'élocution). La voix peut également être modifiée, devenant saccadée, monocorde et étouffée. Le visage peut paraître figé et inexpressif en raison de la rigidité des muscles, ou donner l'apparence d'un sourire forcé en raison d'une trop grande tonicité des muscles (rire sardonique). De plus, certains malades ont des difficultés pour avaler (troubles de la déglutition).

Chez certaines personnes atteintes (jusqu'à 20 % des cas), des troubles psychologiques peuvent survenir. Il peut s'agir de changements brusques d'humeur, d'un comportement irritable, d'une anxiété, de comportements bizarres et inexpliqués (phobies soudaines par exemple) ou d'une dépression. En revanche, ce sont souvent des personnes avec un comportement chaleureux et enjoué.

Certains malades présentent des troubles neuro-psychologiques associant des difficultés de concentration, d'attention et de mémoire. Cependant, les fonctions intellectuelles sont conservées.

Chez l'enfant, les troubles neurologiques sont moins fréquents, mais ils peuvent commencer par des difficultés scolaires, des troubles du langage et de l'écriture, des tremblements.

En l'absence de traitement, d'autres signes peuvent apparaître, comme une diminution des mouvements, une raideur musculaire, constituant au départ une simple gêne pour s'habiller par exemple, suivie de l'apparition progressive de mouvements involontaires, irréguliers, touchant essentiellement les extrémités des membres, les mains et les pieds (chorée). Dans certains cas, les enfants salivent beaucoup. Ils peuvent avoir des crises de rire inappropriées, sans raison. Des troubles du comportement peuvent aussi apparaître chez les enfants, se manifestant par des colères et des sautes d'humeur. Dans de rares cas, des crises d'épilepsie (séries de secousses ou de convulsions) peuvent survenir.

Si les atteintes du foie et du cerveau sont les plus fréquentes, d'autres manifestations peuvent s'y associer.

Atteinte des yeux (oculaire)

De nombreuses personnes atteintes de la maladie de Wilson présentent un anneau brun-verdâtre caractéristique, dit de Kayser-Fleischer, apparaissant à la périphérie de l'iris des yeux (*figure 1*). Il est dû à un dépôt de cuivre dans la cornée (membrane transparente située à l'avant de l'œil), mais n'est pas toujours visible à l'œil nu. Il n'altère pas la vision. Cet

anneau est présent chez deux tiers des malades environ, presque constamment chez ceux qui présentent des signes neurologiques.

Figure 1
Anneau de Kayser-Fleischer caractéristique de la maladie de Wilson.
(http://www.wilsonsdisease.org/content_sub.asp?SUB_ID=56&CAT_ID=14)

Atteinte des reins (rénale)

Certains malades souffrent d'un mauvais fonctionnement des reins, dont le rôle est de produire l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès, et de façon générale toutes les substances dont l'organisme n'a pas besoin.

L'atteinte rénale n'est souvent détectable que par des tests d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant un excès de protéines dans les urines (protéinurie). Dans de rares cas, il existe une insuffisance rénale (c'est-à-dire un fonctionnement insuffisant des reins) empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme, car le rein ne peut plus filtrer le sang et éliminer correctement les « déchets » de l'organisme.

Chez certains malades, des calculs (sorte de petits cailloux formés de minéraux cristallisés) se forment dans les reins (calculs rénaux ou lithiases rénales). S'ils sont gros, ils peuvent provoquer une forte douleur au niveau du dos (colique néphrétique).

Atteinte du coeur (cardiaque)

Des troubles cardiaques peuvent survenir, et notamment des troubles du rythme (arythmie) se traduisant par des palpitations.

Atteinte du sang (hématologique)

L'augmentation du cuivre sous forme « libre » dans le sang peut s'accompagner d'une destruction anormale des globules rouges du sang (hémolyse). Elle provoque une anémie, c'est-à-dire un nombre trop faible de globules rouges et donc un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse.

Atteinte des os (osseuse)

Les os peuvent être fragilisés, ce qui entraîne parfois des douleurs, surtout au niveau des articulations.

Perturbations hormonales

Chez les femmes atteintes, il arrive que les règles soient perturbées (irrégularité ou arrêt). Cela peut même être le premier symptôme de la maladie. A l'adolescence, la puberté peut être retardée.

Comment expliquer les symptômes ?

Le foie et le cerveau sont les organes qui contiennent naturellement le plus de cuivre, et ce sont donc eux qui sont atteints en premier lorsque la concentration de cuivre est si importante qu'elle devient toxique. Enfin, des concentrations plus faibles de cuivre se retrouvent dans le cœur, les reins et le sang, expliquant les différents symptômes.

Quelle est son évolution ?

Cette maladie reste encore mal connue et le diagnostic est souvent porté tardivement, après des semaines voire des mois d'évolution. Or il existe un traitement efficace qui permet d'arrêter son évolution et même d'atténuer ou de supprimer les symptômes existants. Dans ce cas, l'espérance et la qualité de vie sont comparables à celles de la population générale. L'évolution dépend donc directement de l'instauration précoce du traitement. Non traitée ou traitée tardivement, la maladie de Wilson peut être à l'origine de lésions graves du foie et du cerveau.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Wilson ?

Le diagnostic est difficile à faire car les manifestations sont très différentes d'une personne à l'autre. Lorsque ce sont les troubles neurologiques ou psychiatriques qui apparaissent en premier, le diagnostic met en moyenne deux ans à être posé.

Après avoir examiné le malade, le médecin demande toujours la réalisation d'une prise de sang.

Analyses de sang

Le plus souvent, les analyses de sang mettent en évidence une baisse anormale du taux de cuivre dans le sang (hypocuprémie). En effet, le cuivre dosé par ces analyses est le cuivre lié à sa protéine de transport, la céruléoplasmine, qui est présente en quantité insuffisante en cas de maladie de Wilson.

la concentration de céruléoplasmine dans le sang est également très basse (on parle d'hypocéruloplasminémie). Cependant, 10 % environ des malades ont un niveau de céruléoplasmine normal.

Par ailleurs, les analyses de sang confirment l'atteinte du foie, puisqu'il existe un taux élevé de substances appelées transaminases caractéristique des troubles de la fonction hépatique.

Analyses d'urine

Les analyses d'urine révèlent un taux de cuivre élevé (cuprurie élevée).

Biopsie du foie

La biopsie permet de doser la quantité de cuivre retenu dans le foie et permet de confirmer le diagnostic dans certains cas. La biopsie du foie (ou ponction biopsie hépatique) consiste à prélever un petit échantillon de foie. Cet examen, pratiqué sous anesthésie locale, s'effectue avec une aiguille insérée sur le côté droit, entre les côtes.

Recherche de la mutation génétique (diagnostic moléculaire)

Si le malade et sa famille le souhaitent, il est possible de rechercher la mutation génétique en cause (sur le gène *ATP7B*) à partir d'une prise de sang. L'identification précise de la mutation (« erreur » dans le gène) n'est pas toujours possible. Même si plus de 350 mutations différentes ont déjà été décrites chez les personnes atteintes de la maladie de Wilson, elles ne sont pas encore toutes connues.

La mise en évidence d'une mutation permet d'une part de confirmer le diagnostic et d'autre part de procéder à l'enquête familiale pour identifier les autres membres de la famille porteurs de la maladie (*voir plus loin*).

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

D'autres examens peuvent être réalisés, soit pour confirmer le diagnostic soit pour écarter d'autres maladies ayant des symptômes proches de la maladie de Wilson.

L'anneau de Kayser-Fleischer, très caractéristique de la maladie de Wilson, n'est pas toujours visible à l'œil nu. Il peut être mis en évidence par un examen ophtalmologique avec une lampe spéciale (lampe à fente). Certains malades ne présentent toutefois pas cet anneau, mais s'il est présent, il permet d'orienter le diagnostic.

Des techniques d'imagerie médicale (scanner et imagerie par résonance magnétique ou IRM) sont souvent utilisées pour visualiser le cerveau lorsque le malade présente des troubles neurologiques. Elles permettent de mettre en évidence les lésions dues à l'accumulation du cuivre et, le cas échéant, d'écarter d'autres causes possibles de troubles neurologiques (tumeurs, malformation du cerveau...).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Lorsque la maladie de Wilson se caractérise par une atteinte du foie, elle peut être confondue avec toute autre forme d'hépatite et notamment avec les hépatites liées à un virus (hépatite A, B ou C). Les analyses de sang, d'urine et éventuellement la biopsie du foie permettent de faire rapidement la différence.

En revanche, lorsque les premiers symptômes sont des troubles neurologiques ou psychiatriques, comme par exemple un désintérêt pour l'activité scolaire ou professionnelle, des sautes d'humeur ou une dépression, il est souvent difficile de faire le lien avec la maladie de Wilson. Ces troubles sont encore plus trompeurs lorsqu'ils surviennent à l'adolescence, âge auxquels ils sont souvent considérés comme « banals ».

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

On peut effectivement dépister la maladie de Wilson avant que les premiers symptômes n'apparaissent, chez les frères et sœurs d'une personne atteinte. Comme cette maladie est héréditaire, plusieurs personnes d'une même fratrie peuvent en être atteintes, sans pour autant présenter de symptômes.

Lorsqu'on découvre un cas de maladie de Wilson dans une famille, un test génétique familial est donc proposé aux frères et sœurs à partir d'une prise de sang pour savoir s'ils sont eux aussi atteints. Il permet de dépister la présence d'une anomalie génétique (gène *ATP7B* anormal). Les résultats sont connus en 15 jours environ. Un traitement préventif

est alors mis en place. L'instauration à vie de ce traitement permettra d'éviter l'apparition des symptomes.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie de Wilson est due à une anomalie génétique héréditaire correspondant à une mutation du gène *ATP7B*. Chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant du père, l'autre de la mère. La transmission de la maladie de Wilson se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux (*figure 2*). Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints.

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de la maladie de Wilson est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

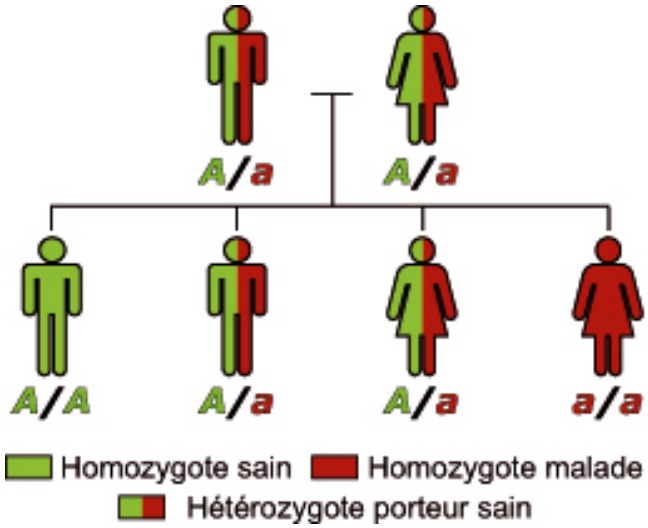


Figure 2
Illustration de la transmission autosomique récessive.
Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a hérité des deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la maladie de Wilson (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. Ils sont, comme leurs parents,« hétérozygotes porteurs sains ».
L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie. On dit qu'il est homozygote sain.
Le risque de transmettre une maladie autosomique récessive, quelle qu'elle soit, est plus élevé en cas de mariage consanguin.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels en sont les risques ?

La maladie de Wilson est une des rares maladies génétiques bénéficiant d'un traitement.

Le but du traitement est de faire diminuer le stock global du cuivre dans l'organisme pour éviter l'accumulation toxique du cuivre. Il doit être pris toute la vie.

Médicaments

Le principal médicament utilisé pour traiter la maladie de Wilson est la D-pénicillamine, qui agit un peu comme un aimant en « attirant » le cuivre, créant une sorte d'amas (un complexe) qui est facilement éliminé dans l'urine. Ce type de médicament est appelé « chélateur » du cuivre. Efficace chez la majorité des malades, la D-pénicillamine est administrée par voie orale durant toute la vie. Malheureusement, ce traitement n'est pas toujours bien supporté et entraîne des effets indésirables chez plus de la moitié des malades (*voir « Quels sont les risques des traitements »*). Chez certains d'entre eux par exemple, la D-pénicillamine entraîne des lésions des reins, des réactions allergiques, de la fièvre, une augmentation du volume des ganglions, une éruption cutanée (des boutons sur la peau), apparaissant quelques jours après le début du traitement. Dans ces cas-là, il est préférable d'arrêter le traitement et de le réintroduire très progressivement, en y associant temporairement de la prednisone (corticoïde), ou d'essayer d'autres chélateurs du cuivre, comme la trientine.

La trientine (triéthylène tétramine dihydrochloride) est un produit plus récent, qui entraîne un peu moins d'effets secondaires que la D-pénicillamine. Cependant, ce produit n'est disponible que dans les pharmacies des établissements de santé et il doit être conservé au froid à 4°C, ce qui pose des problèmes pratiques. Il est donc moins souvent utilisé.

Enfin, l'administration de zinc peut être conseillée dans certains cas. Le zinc est un métal qui agit en limitant l'absorption intestinale du cuivre et donc en limitant son accumulation (il ne s'agit pas d'un chélateur du cuivre). Les effets secondaires sont principalement des nausées et des douleurs abdominales, mais elles sont le plus souvent passagéres et s'estompent après quelques semaines de traitement. Le zinc est recommandé en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements chélateurs. Il peut aussi être utilisé chez les personnes n'ayant pas encore développé de symptômes.

Traitements non spécifiques à la maladie de Wilson

En plus du traitement de fond servant à éliminer le cuivre en excès, d'autres médicaments peuvent être proposés pour réduire les tremblements, la salivation excessive ou encore les contractions musculaires. Dans certains cas, des injections de toxine botulique peuvent être effectuées pour réduire les contractures au niveau des mains par exemple.

Mesures diététiques

Il est conseillé, en plus du traitement par médicaments, de suivre un régime relativement pauvre en cuivre, pour limiter son absorption et donc son accumulation.

Cependant, le cuivre étant présent dans de très nombreux aliments, il est impossible de restreindre complètement l'apport en cuivre. Il faut donc se contenter d'éviter les aliments contenant beaucoup de cuivre, comme le foie (sous forme de pâté ou de viande), les crustacés (principalement le homard), le chocolat noir, les noix et les fruits secs. Il est également conseillé de ne pas boire d'alcool afin de ne pas aggraver l'atteinte hépatique.

Kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie

En cas d'atteinte neurologique, des séances de kinésithérapie et d'orthophonie peuvent aider le malade à conserver ou récupérer ses capacités motrices et à améliorer son élocution.

Des exercices avec un ergothérapeute permettent, lorsqu'il existe un handicap moteur (difficultés à marcher, à se servir de ses mains, etc), de réapprendre les gestes quotidiens pour retrouver une autonomie et une indépendance.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Lorsque le foie est très endommagé et qu'il n'est plus capable de transformer les aliments et d'éliminer les déchets de l'organisme (insuffisance hépatique), il peut être nécessaire de subir une transplantation hépatique, c'est-à-dire une greffe de foie. Cela concerne seulement 5 % des personnes atteintes de la maladie de Wilson, principalement celles chez qui les symptômes ne s'atténuent pas après 3 mois de traitement ou celles ayant eu une atteinte hépatique grave et soudaine.

Comme toute greffe, cette opération comporte des risques et l'attente d'un donneur compatible peut être longue.

La greffe est généralement suivie d'une hospitalisation d'une vingtaine de jours et une consultation hebdomadaire est nécessaire pendant les six premiers mois, pour s'assurer que le foie greffé fonctionne bien. Pour éviter que le foie ne soit rejeté, la personne greffée doit prendre un traitement immunosuppresseur (dont l'objectif est de réduire le risque de rejet), et ce toute sa vie. Après la transplantation, le traitement par chélateur de cuivre n'est plus nécessaire, puisque le « nouveau » foie élimine correctement le cuivre.

La transplantation hépatique peut être proposée en cas de symptômes neurologiques sévères qui ne s'atténuent pas après six mois de traitement.

Quels bénéfices attendre du traitement ? Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

A condition de le prendre toute la vie quotidiennement, le traitement permet d'atténuer les symptômes progressivement, voire de les supprimer s'il a été instauré tôt et que la maladie n'a pas causé de dégâts définitifs. Le plus souvent, l'amélioration ne débute qu'après trois à six mois de traitement. Il est cependant difficile de prévoir quel sera l'effet du traitement sur les symptômes existants.

Il est primordial d'être très rigoureux quant à la prise du médicament, y compris pour les personnes atteintes ne présentant aucun symptôme, sous peine de voir les symptômes apparaître, réapparaître ou s'aggraver brutalement. Cela peut parfois être contraignant, surtout pour les enfants et les adolescents qui doivent avoir leur médicament sur eux à l'école, en vacances, et doivent également faire attention à ne pas consommer certains aliments (chocolat, alcool...).

Quels sont les risques du traitement ?

L'utilisation prolongée de D-pénicillamine peut parfois entraîner une aggravation passagère et des complications rares qui nécessitent l'arrêt du traitement.

La complication la plus sévère est l'apparition de maladies auto-immunes, caractérisées par un dérèglement des défenses immunitaires qui, au lieu de s'attaquer aux virus et aux bactéries étrangers à l'organisme, se retournent contre l'organisme lui-même et l'attaquent. Des cas de lupus ont par exemple été décrits. Certains malades ont également développé des anomalies sanguines (baisse du nombre de globules blancs et de plaquettes) ou rénales.

Chez les femmes enceintes, le traitement par chélateur de zinc doit être maintenu tout au long de la grossesse avec une adaptation des doses.

Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

La prise en charge des enfants atteints de la maladie de Wilson se fait dans des services d'hépatologie pédiatrique, et celle des adultes dans des services d'hépatologie et de neurologie spécialisés ou au sein du centre de référence. Les coordonnées de ces services se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Le suivi des malades doit être régulier tout au long de la vie, même si les symptômes s'atténuent grâce au traitement. La fréquence des consultations est déterminée par l'équipe médicale. Le suivi est particulièrement rigoureux au cours des premières semaines suivant la mise en place du traitement, afin de s'assurer de son efficacité et de l'absence de complications. Des analyses de sang et d'urine, ainsi que des échographies abdominales pour surveiller l'état du foie, sont effectuées.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Généralement, l'annonce du diagnostic de la maladie de Wilson est à la fois un moment difficile et un moment de soulagement où l'on met enfin un nom sur ses symptômes ou ceux de son enfant, qui ont parfois été attribués à un problème psychologique pendant des années. Par ailleurs, la maladie bénéficiant d'un traitement, il existe un réel espoir d'amélioration pour les malades pris en charge précocement. Cela étant, souffrir d'une maladie génétique rare et potentiellement handicapante est difficile à accepter et un soutien psychologique peut s'avérer utile.

En effet, pour les parents, la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie sans le savoir à l'un ou plusieurs de ses enfants est parfois pesante et peut remettre en question les projets familiaux. Pour la personne atteinte, la responsabilité du traitement quotidien peut apparaître comme une contrainte injuste, notamment dans les périodes de déni ou de rejet, comme à l'adolescence. Il est important que l'enfant atteint comprenne le plus tôt possible l'importance de son traitement, pour devenir autonome et responsable le plus rapidement.

Un psychologue peut aider à accepter l'idée d'être atteint d'une maladie qui nécessite un traitement à vie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant ?

Il est impératif de respecter rigoureusement le traitement et le régime conseillé ou de veiller à ce que son enfant le respecte. Par ailleurs, la maladie de Wilson affectant en premier lieu le foie, il est recommandé de se vacciner contre les hépatites virales (A ou B) qui risqueraient d'aggraver la maladie. Il faut donc en discuter avec son médecin, surtout avant un voyage dans un pays aux conditions d'hygiène moins bonnes qu'en France (le virus de l'hépatite A se transmet par l'eau ou les aliments souillés).

Quant au virus de l'hépatite C, contre lequel il n'existe pas de vaccin, il se transmet principalement par voie sanguine. Il faut donc s'assurer des bonnes conditions d'hygiène avant de se faire faire un tatouage ou un piercing par exemple, ou même en cas d'acupuncture.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Le diagnostic de la maladie de Wilson et la nature du traitement en cours doivent être si-

gnalés à l'équipe soignante, notamment pour éviter les interactions médicamenteuses mais aussi pour que le traitement puisse continuer à être administré en cas d'hospitalisation.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Grâce au dépistage effectué dans les familles à risque, le diagnostic peut être fait avant l'apparition des symptômes et la mise en place du traitement permet d'éviter que ceux-ci n'apparaissent.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Lorsqu'elle n'est pas traitée suffisamment tôt, la maladie de Wilson peut être très handicapante, entraînant parfois une perte d'autonomie (impossibilité de marcher, de manger seul...) et d'importants troubles du langage qui sont alors définitifs. Aujourd'hui, cette maladie est mieux connue et diagnostiquée de plus en plus rapidement et les cas de handicap grave sont heureusement moins fréquents. Les conséquences sur la vie de la personne atteinte dépendent directement de la rapidité du diagnostic et de l'instauration du traitement, ainsi que de l'observance quotidienne du traitement. Traitée précocement, la maladie peut même n'avoir aucune manifestation.

Scolarisation

Sauf en cas de troubles neurologiques graves ou d'un état de santé nécessitant une hospitalisation, les enfants atteints de la maladie de Wilson doivent suivre une scolarité la plus normale possible.

Ils peuvent être gardés en collectivité lorsqu'ils sont petits, à condition de s'assurer que le traitement quotidien est bien suivi. La scolarité peut être aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie. Ceux-ci seront sensibilisés et sauront réagir en cas de problème.

Par ailleurs, il est indispensable d'expliquer à son enfant sa maladie avec des mots simples, et ce, dès qu'il est en âge de comprendre. Cela lui permettra de comprendre pourquoi il doit prendre le traitement tous les jours, et par là-même de mieux supporter cette situation.

Cependant, le traitement peut être difficile à accepter, surtout à l'adolescence. L'enfant peut avoir des périodes de déni, et refuser de prendre son médicament tous les jours, parce qu'il accepte mal sa différence. Sa famille et son entourage doivent être là pour l'accompagner. Les médecins qui le suivent pourront répondre à ses préoccupations et à celles de ses parents. Il est en effet très important que l'enfant ait conscience de l'importance du traitement pour devenir autonome le plus rapidement possible pour la prise de son médicament.

Grossesse

Il est tout à fait possible d'avoir des enfants lorsqu'on est atteinte de la maladie de Wilson.

Cependant, la grossesse nécessite un suivi spécialisé et une adaptation du traitement. Il

est donc important d'en discuter avec son médecin, et de l'informer si on est enceinte. Il pourra ainsi évaluer les risques (notamment dus aux médicaments) pour la femme et son futur bébé.

Enfin, lorsqu'il y a désir d'enfant, la question du risque de transmission de la maladie est inévitablement évoquée. Il n'est actuellement pas proposé au conjoint de faire un examen sanguin destiné à voir s'il est lui aussi porteur de l'anomalie génétique, car les techniques utilisées ne permettent pas de rechercher toutes les mutations possibles.

Pour s'assurer que l'enfant n'est pas atteint de la maladie de Wilson, un dépistage est effectué (par analyses de sang et d'urine) à partir de l'âge de 3 ans.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche porte sur la meilleure compréhension des mécanismes en cause dans la maladie de Wilson et sur l'élaboration et l'évaluation de nouveaux traitements ayant moins d'effets secondaires à long terme. Un traitement à base de thiomolybdates, qui bloquent l'absorption intestinale du cuivre et semblent assez efficaces, est actuellement en cours d'évaluation.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à la maladie de Wilson. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

Les prestations sociales en France

En France, la maladie de Wilson fait partie des affections longue durée (ALD), en tant que « maladie métabolique héréditaire nécessitant un traitement prolongé spécialisé ». Les malades ont donc droit à une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale des frais médicaux (exonération du ticket modérateur). Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont aussi la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservés aux personnes handicapées peuvent être obtenus dans certains cas. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur France Woimant

Centre de référence de la maladie de Wilson
Service de Neurologie
Hôpital Lariboisière, Paris

ASSOCIATION BERNARD PEPIN POUR LA MALADIE DE WILSON

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

Atire-d'aile

La maladie des exostoses multiples

Maladie exostosante
Ostéochondromes multiples
Chondrodysplasie déformante héréditaire

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie des exostoses multiples. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la maladie des exostoses multiples ?

La maladie des exostoses multiples est une maladie osseuse d'origine génétique, caractérisée par la présence de plusieurs excroissances osseuses (exostoses ou ostéochondromes) qui se présentent comme des « bosses » prédominant au niveau de l'extrémité des os longs des membres. Elle est connue depuis le début du 19ème siècle.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de malades dans une population donnée à un moment donné) est estimée à 1 sur 20 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette maladie apparaît de l'âge de quelques mois à l'âge de 20 ans et plus. Elle touche aussi bien les femmes que les hommes. La maladie peut atteindre des personnes de toute origine géographique.

A quoi est-elle due ?

Cette maladie est d'origine génétique. Des altérations (mutations) de plusieurs gènes peuvent être responsables. Deux sont connus, il s'agit de *EXT1* localisé sur le chromosome 8 et de *EXT2* localisé sur le chromosome 11. Un troisième gène *EXT3* a été localisé mais sa structure exacte n'est pas encore connue. Les gènes ETX1 et *ETX2* permettent la synthèse d'enzymes qui ne fonctionnent plus en raison de la mutation. D'autres gènes encore, sont peut-être en cause. Les manifestations cliniques ne diffèrent pas vraiment selon le gène responsable.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

La maladie apparaît habituellement dans l'enfance. Les modalités de découverte de l'affection sont variables d'un enfant à l'autre.

Le plus souvent, on constate une excroissance dure, lisse et non mobile correspondant à une exostose. Cette excroissance est le plus souvent localisée au niveau des extrémités des os longs des membres à la jonction entre le corps de l'os et sa tête (région métaphysaire). Les cartilages de croissance des os longs qui permettent l'accroissement en longueur de l'os sont localisés au niveau de ces régions métaphysaires. Les régions les plus touchées sont celles du genou, des épaules, des chevilles et des poignets. Les côtes, la colonne vertébrale, les omoplates et le bassin sont moins souvent atteints. Le nombre d'exostoses est extrêmement variable d'une personne à l'autre, y compris dans la même famille. Les exostoses augmentent de volume surtout dans l'enfance et restent ensuite assez stables.

Des déformations des membres sont possibles. Il s'agit notamment d'une déformation de l'avant bras et du poignet avec déviation vers l'extérieur de la main, liée à un raccourcissement de l'un des os de l'avant-bras, le cubitus (malformation de Bessel-Hagen). On peut aussi constater une déviation en dehors de la jambe (genu valgum).

Il peut exister aussi un raccourcissement des doigts par brièveté de certains os de la main (métacarpiens) et des pieds (métatarsiens).

Enfin, les personnes atteintes peuvent être de petite taille mais sans véritable nanisme.

Quelle est son évolution ?

La maladie des exostoses multiples est, dans la plupart des cas, compatible avec une vie normale.

Cependant, les exostoses peuvent entraîner, surtout à l'âge adulte, certaines complications liées à la compression de nerfs ou de vaisseaux sanguins. Les compressions nerveuses sont responsables des douleurs ou des déficits moteurs ou sensitifs. Les exostoses peuvent aussi limiter les mouvements des articulations ou dévier la croissance d'un os long. Les rares exostoses de la colonne vertébrale sont parfois à l'origine de compressions de la moelle épinière.

La complication la plus grave est la dégénérescence d'une exostose. Cette éventualité est rare (1% et 5%). Elle ne se voit jamais dans l'enfance. Il faut toutefois être vigilant à l'âge adulte, où le développement des exostoses diminue et consulter en cas de croissance rapide d'une exostose qui devient douloureuse surtout au niveau du fémur, du bassin et de l'épaule. Ces dégénérescences n'ont pas de conséquence si elles sont enlevées rapidement.

Comment expliquer les symptômes ?

La plupart des symptômes sont liés à la présence des exostoses qui sont des excroissances ostéocartilagineuses anormales. Ces exostoses sont à l'origine de saillies visibles lorsque les os sont sous la peau. Elles peuvent être douloureuses si elles gênent le mouvement des tendons quand elles sont volumineuses ou mal placées (limitation des mouvements articulaires, compressions de vaisseaux ou nerfs....).

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la maladie exostosante ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la maladie repose sur l'examen clinique du malade complété par des radiographies osseuses, qui ne sont utiles que pour des exostoses localisées dans des régions difficilement accessibles à l'examen clinique. Les scanners ou les examens en résonance magnétique nucléaire (IRM) sont rarement utiles, sauf pour une localisation vertébrale très exceptionnelle. La scintigraphie n'a pas non plus un grand intérêt, sauf à l'âge adulte si l'on craint une dégénérescence.

Ce diagnostic peut être confirmé par un test génétique, après une prise de sang, mais ce test n'est pas indispensable pour établir le diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La maladie des exostoses multiples doit être différenciée de l'ostéochondrome ou exostose unique, qui est une excroissance osseuse bénigne et fréquente (présente chez 1 à 2% de la population).

Il ne faut pas non plus la confondre avec la maladie d'Ollier ou enchondromatose multiple, maladie osseuse rare touchant les hommes et les femmes. Cette affection n'est pas familiale. Elle se caractérise par l'apparition de chondromes qui sont des amas de tissu cartilagineux qui altèrent le développement normal de l'os. Lorsque des angiomes (lésions vasculaires) sont associés aux chondromes, on parle de syndrome de Maffuci.

Enfin, trois maladies génétiques comportant des exostoses multiples ne doivent pas être confondues avec la maladie exostosante. Il s'agit de :

- la métachondromatose, affection qui se transmet aussi de génération en génération. Elle se différencie de la maladie des exostoses multiples par la localisation des lésions, leur aspect et leur évolution. Les exostoses siègent préférentiellement au niveau des pieds et des mains et leur évolution est très capricieuse : elles peuvent disparaître et d'autres apparaître.

- le syndrome de Langer-Giedion ou syndrome tricho-rhinophalangien de type II : ce syndrome se caractérise par des traits du visage un peu particuliers, des cheveux clairsemés, une peau un peu lâche avec des grains de beauté (naevi), un déficit intellectuel et des exostoses multiples.

- le syndrome de la délétion 11p11 avec perte d'un morceau de chromosome 11 qui emporte plusieurs gènes dont le gène *EXT2*. Ce syndrome se traduit par un défaut d'ossification du crâne, des exostoses multiples et parfois un déficit intellectuel.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Un test génétique est théoriquement possible chez les apparentés à risque et notamment chez les enfants d'une personne atteinte si l'anomalie a pu être mise en évidence chez elle. Cependant un tel diagnostic présymptomatique n'a aucun intérêt en pratique car la maladie

débute tôt dans la vie et que son diagnostic ne pose pas de problème, grâce à l'examen clinique et radiologique. Par ailleurs, cet examen n'est pas utile au malade puisqu'on ne dispose actuellement d'aucune mesure préventive permettant d'éviter l'apparition des exostoses chez les porteurs de l'anomalie génétique.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie des exostoses multiples est une maladie génétique dominante autosomique ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Une personne atteinte a un risque sur deux d'avoir des enfants atteints à leur tour, quelque soit leur sexe. Il est aussi possible qu'un enfant atteint soit né de deux parents indemnes car les nouvelles mutations (néomutations ou mutations de novo) se voient dans environ 10% des cas. On ne peut affirmer qu'il s'agit d'une néomutation que si les deux parents ont eu un examen clinique, des radiographies, voire un test génétique lorsque l'anomalie a pu être mise en évidence chez l'enfant atteint. En effet, cette affection est d'expression variable, y compris à l'intérieur d'une même famille, et l'un des deux parents peut avoir une forme légère non reconnue au moment du diagnostic chez l'enfant.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est techniquement possible par recherche de l'anomalie génétique sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du foetus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à 16 semaines. L'anomalie génétique doit bien sûr avoir été préalablement mise en évidence chez le parent malade. Ce diagnostic prénatal peut entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas.

En pratique, cette affection étant le plus souvent compatible avec une vie normale et n'entraînant pas de déficience intellectuelle, un tel diagnostic prénatal est rarement envisagé.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

- pour les parents d'un malade ?

Comme nous l'avons vu précédemment, la maladie est héritée d'un des deux parents dans la plupart des cas. Dans les autres cas, les parents sont indemnes de la maladie et il s'agit d'une mutation survenue chez la personne atteinte (mutation *de novo*).

- pour les frères et sœurs d'un malade ?

Les frères et sœurs d'un malade ont un risque sur deux d'être également atteints si l'un des deux parents a la maladie. En revanche, si les parents sont indemnes, en cas de mutation de novo chez la personne atteinte, le risque pour les frères et sœurs peut être considéré comme pratiquement nul.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

En l'absence de manifestations cliniques gênantes la maladie exostosante ne nécessite aucun traitement particulier. Cependant un traitement, qui ne peut être que chirurgical, sera nécessaire chez la majorité des personnes atteintes à un moment ou à un autre de leur vie. Le nombre d'interventions qu'un malade aura à subir au cours de sa vie est extrêmement variable d'une personne à l'autre.

Le traitement de la maladie exostosante consiste à enlever les exostoses très volumineuses ou qui entraînent des douleurs, des limitations articulaires, des compressions nerveuses ou vasculaires ou des déformations. Une surveillance attentive des personnes atteintes permet de bien poser les indications opératoires et de prévenir certaines complications, comme les dislocations articulaires. L'avant-bras, en particulier, doit être surveillé lorsqu'il existe un raccourcissement du cubitus afin d'éviter une luxation au niveau du coude. De même, il faut surveiller le développement des exostoses de l'extrémité inférieure des os de la jambe qui peuvent provoquer l'écartement anormal des deux os de la jambe (tibia et péroné) et la déviation du pied vers l'extérieur. Les exostoses du col du fémur peuvent entraîner un déplacement de la tête fémorale qui aura alors tendance à sortir de la cavité articulaire au niveau de la hanche. D'autres exostoses, en particulier humérales ou fémorales peuvent endommager les nerfs et les vaisseaux en les comprimant. Les exostoses vertébrales sont rares mais elles doivent être recherchées systématiquement car elles peuvent avoir des conséquences graves lorsqu'elles compriment la moelle épinière. En l'absence de symptômes, l'intervention sera reportée à la fin de la croissance car les exostoses enlevées avant peuvent réapparaître (récidiver).

La dégénérescence des exostoses est rare et s'observe uniquement chez l'adulte ; quand elle est suspectée, l'intervention chirurgicale devra être faite rapidement.

Pour toutes ces raisons, le suivi médical et les interventions nécessaires devront être réalisées par des chirurgiens orthopédistes ayant une bonne connaissance de cette affection assez rare.

Quand une prise en charge de la douleur est nécessaire, elle peut être laissée à l'initiative des médecins généralistes et rhumatologues.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, car il s'agit d'une maladie chronique nécessitant souvent de multiples interventions chirurgicales.

Comment se faire suivre ?

Il faut un suivi régulier. Il est nécessaire de s'assurer que les exostoses, surtout chez les adultes, n'augmentent pas de taille ou ne deviennent pas douloureuses. L'enfant doit aussi être suivi pour s'assurer que les exostoses ne sont pas gênantes. Ce suivi doit être réalisé par un chirurgien orthopédiste qui connaisse la maladie tous les 5 ans au minimum.

Peut-on prévenir cette maladie?

Il n'existe aucun moyen actuellement qui permette de prévenir l'apparition des exostoses chez les personnes porteuses de l'anomalie génétique.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La maladie est le plus souvent compatible avec une scolarité puis une vie normale à l'âge adulte. Il existe cependant certaines formes rares qui sont plus invalidantes.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches se poursuivent sur le plan génétique afin d'identifier d'autres gènes responsables et de mieux connaître les mécanismes en cause dans cette affection. Cette meilleure compréhension de la maladie pourra peut-être à l'avenir déboucher sur un traitement permettant de prévenir l'apparition des exostoses.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou en consultant **Orphanet** (www.orpha.net)

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Dr Laurence Legeai-Mallet
Service de Génétique - Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris

Pr Martine Le Merrer
Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles - Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Association de la maladie des exostoses multiples

A.M.e.m Association de la Maladie des exostoses multiples

La mucoviscidose

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la mucoviscidose. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la mucoviscidose ?

La mucoviscidose est une maladie génétique et héréditaire qui touche les cellules qui tapissent différents organes tels que les voies respiratoires, le tube digestif, les glandes sudorales en altérant leurs sécrétions (mucus, sueur, ...). Elle est appelée fibrose kystique (cystic fibrosis) dans les pays anglo-saxons.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ? Est-elle présente partout ?

La mucoviscidose touche un enfant sur 4500 naissances en France, c'est-à-dire que près de 200 enfants qui naissent chaque année sont atteints de mucoviscidose. Elle est présente partout dans le monde mais elle est plus fréquente dans certaines régions : l'ouest de la France est plus touché que le reste du territoire par exemple.

Qui peut en être atteint ?

Bien qu'il s'agisse d'une maladie génétique, elle se déclare à des âges variables : à la naissance, pendant l'enfance, ou bien à l'âge adulte dans les cas les moins sévères. Les deux sexes sont également atteints.

A quoi est-elle due ?

Elle est due à l'altération (mutation) d'un gène appelé *CFTR* et localisé sur le chromosome 7. Plus de 1200 mutations différentes ont été identifiées dans le gène *CFTR* depuis sa découverte en 1989 : la mutation F508del est la plus fréquente en France, où elle représente 70% des mutations : plus de deux millions de personnes seraient porteuses du gène de la mucoviscidose sans le savoir (porteurs sains). Le gène *CFTR* possède l'information pour la fabrication d'une protéine, la *CFTR* (de l'anglais «Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator»), qui régule le transport du chlore à travers la membrane des cellules. Du fait

des mutations du gène *CFTR,* la protéine est soit absente, soit anormale. Par conséquent, le chlore ne peut pas traverser correctement les membranes des cellules.

Il n'y a pas de corrélation exacte entre le type de mutation et les manifestations cliniques de la maladie (corrélation génotype-phénotype). De plus, on pense que d'autres gènes interviennent dans l'activité de la protéine *CFTR* défectueuse (gènes modificateurs). Cela a pour conséquence qu'il n'est pas possible de prédire la gravité de la mucoviscidose à partir de la mutation identifiée.

Est-elle contagieuse ?

Non, la mucoviscidose n'est pas contagieuse.

Comment expliquer les symptômes ?

La mucoviscidose altère la production des sécrétions de différentes cellules de l'organisme. Au niveau respiratoire, le mucus produit par les cellules qui tapissent les bronches est plus épais que la normale, et s'écoule difficilement. Il est retenu et fournit un milieu propice à la multiplication des germes (bactéries, champignons) qui provoquent des infections. Commence un cercle vicieux dans lequel les infections à répétition altèrent elles-mêmes les sécrétions, ce qui favorise de nouvelles infections.

Au niveau du tube digestif, les sécrétions altérées interfèrent avec l'absorption des aliments, provoquant des troubles nutritionnels. Ceci est dû principalement à l'obstruction des conduits du pancréas par le mucus épaissi. Le pancréas produisant les enzymes essentielles à la digestion des aliments, notamment des protéines et des graisses, ces enzymes ne peuvent pas être libérés dans l'intestin par le pancréas.

Quelles en sont les manifestations ?

La mucoviscidose peut se manifester dès la naissance ou au contraire, n'apparaître que plus tard dans la vie. Ses manifestations sont donc variables. Très rarement l'échographie prénatale peut montrer, à partir de la 20ème semaine de gestation, une dilatation de l'intestin due à son obstruction par les matières fécales du foetus (méconium). Dans ces rares cas, une amniocentèse ou une biopsie du trophoblaste (composante du placenta provenant du foetus) sera réalisée devant la suspicion de mucoviscidose.

Chez le nouveau-né :

Il peut y avoir un retard dans l'expulsion des premières selles (méconium) ou un arrêt du transit intestinal dû à l'obstruction par un méconium plus épais que la normale (iléus méconial). La reprise de poids après la naissance se fait plus lentement que la normale : en deux voire trois semaines au lieu de 8 à 10 jours.

Chez le jeune enfant :

Une toux sous forme de quintes, persistante, répétitive et qui épuise l'enfant est caractéristique. Parfois les accès de toux provoquent des vomissements. La respiration peut être sifflante du fait de l'obstruction des petites bronches. Des infections pulmonaires à répétition peuvent survenir (bronchites). Les germes les plus fréquemment retrouvés chez l'enfant sont *Haemophilus influenzae* (jusqu'à 5 ans) , Staphylocoque doré (de 6 à 17 ans), puis *Pseudomonas aeruginosa* (ou pyocyanique). Les infections pulmonaires les plus redoutables sont celles à *Pseudomonas aeruginosa* car elles ne répondent pas bien aux traitements antibiotiques disponibles.

La courbe de poids est inférieure à la normale mais l'appétit peut être important. Les selles sont pâteuses, fétides et abondantes, parfois franchement grasses voire huileuses (stéatorrhée ou diarrhée graisseuse) et s'accompagnent de douleurs abdominales. Les troubles digestifs peuvent aboutir à une malnutrition avec déficits multiples, notamment des vitamines qui ont besoin des graisses pour pouvoir être absorbées (A, D, E et K). Cette malnutrition peut compromettre le développement de l'enfant.

Parfois il existe une constipation et non une diarrhée. Elle est due à l'épaississement des sécrétions intestinales et est aggravée par un manque d'hydratation, surtout par forte chaleur.

Par ailleurs, la peau peut avoir un goût salé remarqué par les parents lors des baisers.

Chez l'adolescent et chez l'adulte :

Chaque patient présente un tableau clinique particulier. Un ou plusieurs organes peuvent être atteints :

L'atteinte pulmonaire, avec des infections bronchiques à répétition qui entraînent une maladie pulmonaire chronique. Celle-ci se manifeste par une gêne pour respirer (dyspnée) présente au début durant les efforts, puis provoquée même par les activités quotidiennes. La toux et les crachats (expectorations) épais et opaques sont constants. Les infections peuvent être provoquées par des bactéries comme *Haemophilus influenzae*, le staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa* ou par des champignons comme *Aspergillus fumigatus*.

L'atteinte des voies aériennes supérieures : des sinusites à répétition (inflammation des cavités qui se trouvent autour des fosses nasales, appelées les sinus) peuvent ne pas entraîner de symptôme ou, au contraire, se traduire par des maux de tête persistants. Des polypes nasaux peuvent survenir. Un polype est une formation charnue de la muqueuse du nez ou des sinus qui peut donner une sensation de nez bouché, des saignements du nez et des symptômes de sinusite (maux de tête essentiellement).

L'atteinte du pancréas : le pancréas est atteint dans plus de 85% des cas, surtout lorsque la maladie débute tôt dans la vie. L'épaississement des sécrétions et l'obstruction des petits canaux où s'écoulent les enzymes pancréatiques mènent à une détérioration progressive de la fonction pancréatique (nécessaire à l'absorption notamment des graisses) conduisant à l'insuffisance pancréatique. Elle se manifeste par une diarrhée chronique accompagnée de douleurs abdominales.

Les altérations du pancréas (fibrose kystique) peuvent aboutir aussi à une insuffisance de la sécrétion d'insuline (hormone fabriquée par le pancréas et qui maintient l'équilibre du sucre dans le sang) avec l'apparition d'un diabète qui nécessite l'administration d'insuline. Le diabète peut rester silencieux, sans symptôme pendant sa phase initiale, ou se manifester par une soif intense, une perte de poids et une fatigue, ou encore par une augmentation des épisodes infectieux. Rare dans l'enfance, la fréquence du diabète augmente avec l'âge. Le diabète aggrave la mucoviscidose, et peut avoir des complications qui lui sont propres. C'est pourquoi il est important de le dépister précocement.

Atteinte intestinale : elle est responsable d'une constipation pouvant aller jusqu'à l'arrêt complet des selles accompagné d'une douleur abdominale.

Une atteinte du foie survient dans 15 à 20% des cas. Il existe une variété de lésions hépatiques et des voies biliaires. L'évolution se fait fréquemment vers la cirrhose biliaire primitive, car la bile épaissie bouche les canaux par lesquelles elle circule. La cirrhose est une altération de la structure du foie faite de cicatrices et de nodules, qui compromet son

fonctionnement (fonction hépatique). Ces modifications de la structure du foie altèrent la circulation du vaisseau principal du foie, la veine porte, causant une augmentation de la pression dans cette veine (hypertension portale), responsable de varices dans l'œsophage et d'un épanchement dans la cavité abdominale (ascite).

Des douleurs articulaires peuvent aussi apparaître, par inflammation des articulations (arthrites).

Une stérilité masculine est présente dans 98% des cas et est de type obstructif. La fonction sexuelle (désir sexuel, érection) est normale. Les testicules produisent des spermatozoïdes normaux, mais les canaux par lesquels ils cheminent (canaux déférents) n'existent pas ou sont interrompus (absence des canaux déférents ou agénésie, ou bien anomalies de ces canaux ou dysgénésie). Le diagnostic est fait par un examen clinique et l'analyse du spermograme.

La stérilité est rare chez la femme, mais une infertilité peut survenir. Elle est due à l'épaississement de la glaire cervicale qui rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus. La mucoviscidose ne pose pas de problème particulier à la grossesse, et la grossesse n'aggrave pas la mucoviscidose si l'état respiratoire et nutritionnel de la femme sont bons avant la grossesse. En revanche, s'ils sont mauvais, la grossesse peut représenter un risque pour la femme. Il est donc préférable de parler avec le médecin spécialiste et de faire le point avant d'envisager une grossesse.

Quelle est son évolution ?

Pronostic quant à la gravité : Certaines mutations, les moins fréquentes, n'entraînent pas d'insuffisance pancréatique et s'associent à des formes moins sévères et à un meilleur pronostic. Les formes de mucoviscidose d'apparition plus tardive sont moins sévères.

Pronostic vital : La mucoviscidose est une maladie progressive. Une bonne prise en charge dès le diagnostic aide à ralentir la progression de la maladie. En l'absence d'une telle prise en charge, les épisodes infectieux répétés et l'obstruction chronique des bronches par les sécrétions font que la structure même du poumon s'altère. Des dilatations des bronches (cavités remplies de sécrétions) et une fibrose (cicatrisation anormale) apparaissent. La progression de l'atteinte des poumons peut être mortelle. A ce stade-là, seule la transplantation de l'organe peut sauver la vie.

Pronostic quant à l'autonomie : l'enfant doit être pris en charge très tôt. Ceci signifie qu'il y aura des changements dans sa vie quotidienne et qu'il peut aussi y avoir des hospitalisations répétées. Cela étant, il faut encourager les enfants à mener une vie normale autant que possible, et à devenir autonomes comme les autres.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la mucoviscidose?

Le diagnostic de la maladie se fait par le test de la sueur. Le test de la sueur mesure la quantité de sel (essentiellement le chlore) dans la sueur. C'est un test rapide, indolore et il est positif dans la presque totalité des cas de mucoviscidose. Chez ces sujets, il est positif dès la naissance et durant toute la vie. Enfin, il n'y a pas de rapport direct entre les valeurs du test et la plus ou moins grande gravité de l'affection.

Le test peut être réalisé dès l'âge de 15 jours pour un bébé à partir de 3 kg. Après un

premier test positif, on réalise en général un deuxième test de confirmation. On procède ensuite au test génétique pour rechercher la ou les mutations du gène et confirmer le diagnostic. Ce test se réalise par simple prise de sang.

Il faut souligner que le test sudoral reste le test diagnostic. Le gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose est un gène de grande taille dont plus de 1200 mutations ont été décrites. Cela a pour conséquence qu'il est difficile de rechercher toutes les mutations possibles lors d'un test génétique. En routine, seules les 30 mutations le plus fréquemment en cause dans la population sont donc recherchées. L'identification des autres est possible, mais peut prendre beaucoup de temps. C'est pourquoi l'absence de mutation retrouvée lors du test génétique n'exclut pas le diagnostic de mucoviscidose.

En quoi consiste le test de la sueur ?

On provoque la transpiration par ionisation transcutanée, c'est-à-dire en faisant passer pendant environ 5 minutes un courant de très faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine, substance chimique qui stimule la transpiration, déposée au niveau de l'avant-bras. La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes environ au moyen d'un papier filtre posé sur la zone stimulée. La sueur recueillie peut alors être analysée en laboratoire. On mesure la concentration de chlore dans la sueur. A l'état normal, elle est inférieure à 40 milli-moles par litre (ou milli-équivalents). Une concentration supérieure à 60 milli-moles par litre est considérée comme positive. Une concentration intermédiaire (entre 40 et 60 mmol/l) fait suspecter une mucoviscidose mais n'est pas concluante. Dans ce cas, la répétition du test est nécessaire et on propose un test génétique pour rechercher les mutations du gène *CFTR*.

Le test de la sueur doit être réalisé par un laboratoire et un personnel expérimenté. Il doit être contrôlé (répétition du test) dans le même laboratoire en utilisant la même technique. Le test doit être répété si la quantité de sueur recueillie est insuffisante ou si le résultat ne s'accorde pas avec la clinique.

A quoi sert le test de la sueur ?

Il confirme le diagnostic de mucoviscidose si ses résultats concordent avec les faits cliniques. Cependant, de rares malades ont un test de la sueur normal.

Quels autres examens peuvent être réalisés dans la mucoviscidose ?

La fonction pulmonaire doit être régulièrement surveillée. Cela se fait à l'aide des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). Elles consistent à souffler dans un appareil qui mesure plusieurs paramètres, dont le volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) ou quantité d'air expulsée dans la première seconde du test. Ceci permet d'évaluer la gravité de l'atteinte respiratoire et de suivre son évolution à travers le temps.

Des radiographies et parfois des scanners du thorax sont pratiqués également régulièrement.

Des analyses de sang sont réalisées pour surveiller aussi la fonction hépatique et l'état nutritionnel.

Le diagnostic d'une atteinte hépatique se base sur une série d'examens qui seront indiqués en fonction de chaque cas particulier (échographie, scanner, endoscopie oesophagienne).

Des échographies hépatiques répétées doivent être réalisées dès l'enfance pour diagnostiquer rapidement une atteinte hépatique.

A chaque consultation, des examens bactériologiques des crachats devront être effectués pour rechercher des germes et débuter éventuellement un traitement antibiotique. Chez les patients qui n'expectorent pas spontanément et chez les nourrissons, les sécrétions bronchiques sont récupérées par écouvillonnages de l'arrière-gorge au décours d'une séance de kinésithérapie. On peut essayer aussi d'induire l'expectoration chez les enfants au-delà de 6 ans et qui n'expectorent pas à l'aide de médicaments et de nébulisations.

Un dépistage du diabète doit être fait régulièrement à partir de 10 ans. L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est le test de dépistage de référence. Chez un patient à jeun depuis au moins 8 heures, ayant eu un apport de sucres d'au moins 150 g/jour au cours des 3 jours précédents, on donne à boire une solution de glucose à la dose de 1,75 g par kg, dissous dans 300 ml d'eau, avec un maximum de 75 g. Des prises de sang sont faites à jeun et 2 heures après la prise de la solution glucosée.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les symptômes respiratoires peuvent conduire à des fausses pistes : asthme, coqueluche… Le test de la sueur fait partie du bilan à faire devant des symptômes respiratoires chroniques ou répétés surtout s'ils sont associés à des signes digestifs.

D'autres causes de malabsorption doivent être écartées en cas de diarrhée chronique et perte de poids : maladies intestinales, allergies alimentaires.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare?

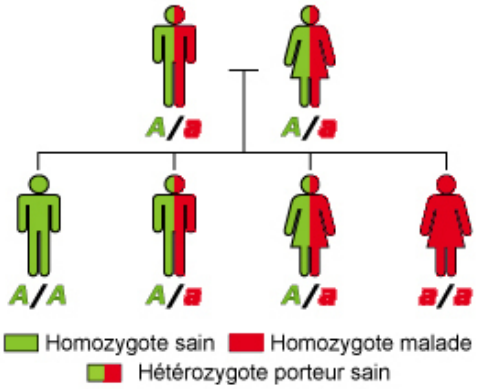
Depuis 2002, on pratique systématiquement en France le dépistage de la mucoviscidose chez tous les nouveaux-nés. Ce dépistage permet une prise en charge nutritionnelle et respiratoire précoce des enfants atteints. Cette prise en charge précoce améliore le pronostic de la maladie, surtout sur le plan nutritionnel et donc la croissance et le développement de l'enfant. Notons que le dépistage néonatal implique le dépistage indirect des deux parents porteurs du gène muté, ce qui permet de les informer de leur risque de transmission de la maladie et de la possibilité d'un diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure.

Le dépistage consiste en la mesure d'une enzyme pancréatique, la trypsine immunoréactive (TIR) à partir du sang recueilli sur papier buvard au 3ème jour de vie. Si ce dosage est élevé, une étude génétique visant à rechercher les altérations (mutations) du gène *CFTR* est réalisée. Si aucune mutation n'est retrouvée, on répétera le dosage de TIR à 3 semaines de vie : si celui-ci est normal, l'enfant n'est pas malade. Si au contraire des mutations du gène sont retrouvées, et aussi dans les cas où ce dernier dosage de TIR est anormal, les enfants sont adressés au Centre de ressources et de compétence pour la mucoviscidose pour confirmation ou infirmation du diagnostic par le test de la sueur. Un test de la sueur positif confirme le diagnostic de mucoviscidose : le bébé sera immédiatement pris en charge. Si le test de la sueur est négatif et qu'aucune mutation n'a été trouvée, l'enfant n'est pas malade et ne peut transmettre la maladie. Si le test de la sueur est négatif mais qu'une mutation du gène a été trouvée, l'enfant n'est pas malade, mais pourra transmettre le gène altéré à sa descendance. Une consultation de conseil génétique sera alors proposée aux parents.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants?

La mucoviscidose se transmet de manière autosomique récessive. Ceci signifie qu'il faut que les deux parents possèdent le gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie. A chaque grossesse, ils ont un risque sur quatre de transmettre la mucoviscidose à leur enfant (voir schéma ci-dessous).



Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la mucoviscidose (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.
L'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png)

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Il est possible de faire un diagnostic prénatal dès la huitième semaine de grossesse. Ce test diagnostique est proposé aux couples à risque, *a fortiori* si l'un de leurs enfants est déjà atteint et qu'une mutation a pu être identifée chez lui. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du foetus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée. Cet examen peut entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le diagnostic d'un cas de mucoviscidose dans une famille peut mener à la recherche d'une mutation du gène *CFTR* chez d'autres membres de la famille. Une consultation dans un centre de génétique médicale permettra une évaluation du risque.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement curatif pour la mucoviscidose ?

Il n'existe pas de traitement curatif pour la mucoviscidose à l'heure actuelle.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

La mucoviscidose étant une maladie qui touche différents organes, l'approche thérapeutique se doit d'être pluri-disciplinaire. Les centres spécialisés sur la mucoviscidose (en France, les Centres de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose -CRCM-) sont les mieux placés pour coordonner les soins des patients.

La prise en charge de la mucoviscidose repose sur deux piliers fondamentaux : la nutrition et la fonction respiratoire.

La nutrition : une dénutrition peut survenir chez les enfants atteints de mucoviscidose. Elle est due à différents mécanismes : le mauvais fonctionnement du pancréas avec une mauvaise assimilation des aliments malgré un appétit vorace, l'augmentation des besoins énergétiques en cas d'infection respiratoire, la perte d'appétit pendant les épisodes infectieux... La dénutrition se traduit par un retard de la croissance par rapport au poids et/ou à la taille et peut avoir des conséquences sur le développement des os et de la masse musculaire. La prévention de la dénutrition doit être précoce. Des études ont montré que le retard pris se rattrape mal au cours des années suivantes. Avec l'aide du médecin et d'un diététicien, un régime hypercalorique (110 à 120% de l'apport calorique recommandé, et plus dans certains cas) et équilibré (riche en graisses, en protéines et en sucres) sera indiqué. Des suppléments spécifiques peuvent être ajoutés : vitamines A, D, E et K...fer, zinc, sélénium, magnésium. L'assimilation des aliments sera aidée par l'administration d'enzymes pancréatiques sous forme de comprimés enrobés à prendre avant les repas. Les doses dépendent de la tolérance de l'enfant aux graisses de l'alimentation et de la quantité de celles-ci dans le repas. Ces extraits pancréatiques sont la base du traitement.

Il faut noter qu'une vigilance particulière est nécessaire à certaines étapes de la vie : la première année de vie, qui nécessite une surveillance mensuelle ; la puberté car les besoins nutritionnels augmentent ; l'adolescence, car les tensions psychologiques peuvent entamer l'observance du régime indiqué.

Il faut également être attentif au danger de déshydratation, notamment par temps de forte chaleur. Une supplémentation en sel (chlorure de sodium) est nécessaire pour compenser les pertes dues à la sudation. Il est important de signaler que les malades atteints d'une mucoviscidose peuvent ne pas ressentir correctement la soif dans ces conditions. Pour les nourrissons, il faut les hydrater régulièrement en leur proposant de l'eau, voire des solutions de réhydratation orale (sels à diluer en vente en pharmacie) à proposer en petites quantités durant toute la journée. Pour les grands enfants et les adultes, il faut boire de l'eau riche en sodium (jus de tomate, certaines eaux minérales) par petites quantités sans attendre d'avoir soif. Il faut aussi consommer du sel en gélules, en sachets... ou dans les aliments qui en contiennent. Boire de l'eau sans apport de sels peut aggraver la déshydratation. Si malgré ces apports des signes tels que des vomissements, des nausées, une diarrhée, une fatigue intense, une apathie, des crampes, des maux de tête ou de la fièvre apparaissent, il est impératif de consulter en urgence car ce sont là des signes de déshydratation.

Dans les cas où un diabète est diagnostiqué, des conseils diététiques spéciaux seront mis en place, ainsi qu'un traitement soit par antidiabétique oraux soit par insuline. Le patient devra être éduqué à surveiller son alimentation, sa glycémie (taux de sucre dans le sang) par des bandelettes, et à s'autoinjecter l'insuline.

En cas d'atteinte hépatique un traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) peut être prescrit. Il stimule la sécrétion de la bile et protège les cellules hépatiques. En cas d'atteinte plus grave avec hypertension portale, d'autres traitements y compris la chirurgie

peuvent être proposés.

La fonction respiratoire : le maître-mot de la mucoviscidose est la prévention des infections pulmonaires. Pour cela, il faut aider les poumons à évacuer leurs sécrétions à l'aide d'une kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons. Cette kinésithérapie est très importante, même lorsque tout va bien et qu'il n'y a pas de symptômes respiratoires (ni toux, ni difficulté à respirer). Elle doit être pratiquée tous les jours, parfois deux fois par jour, et devient un acte ordinaire de la vie. Elle est réalisée par un kinésithérapeute, mais les parents peuvent la pratiquer jusqu'à ce que l'enfant puisse se prendre en charge lui-même. Il existe en effet des techniques de kinésithérapie que l'on peut réaliser soi-même comme le drainage autogène. Il réclame un apprentissage et doit être régulièrement contrôlé par un kinésithérapeute. Les grands enfants et bien entendu les adultes peuvent le pratiquer.

L'efficacité de la kinésithérapie peut être augmentée par le recours à une aide instrumentale. Diverses techniques sont disponibles (la spirométrie incitative, le « Threshold inspiratoire », les «PEP systèmes» (Pression Expiratoire Positive) et les vibrations mécaniques). Cette aide instrumentale doit être adaptée à chaque patient, et associer simplicité d'action et d'utilisation sans être trop contraignante.

Des médicaments peuvent être prescrits en cas d'obstruction des bronches par des sécrétions trop visqueuses. Il s'agit des mucofluidifiants atteignant les bronches par inhalation. Il existe des appareils spécifiques pour l'aérosolthérapie qui se louent chez des fournisseurs spécialisés.

D'autres médicaments peuvent être indiqués en cas de bronchospasme, c'est-à-dire lorsque les bronches se resserrent et que la respiration devient sifflante. Il s'agit des bronchodilatateurs. Des corticoïdes sont parfois prescrits pour lutter contre l'inflammation des bronches.

En cas d'infection, des antibiotiques seront prescrits soit par la bouche, soit par injection intraveineuse, soit par aérosol. La prise en charge doit être immédiate, d'autant plus que les germes impliqués sont parfois difficiles à éradiquer car résistants aux traitements conventionnels. Le type d'antibiotique dépendra du germe en cause et de sa sensibilité aux différents antibiotiques. Parfois il est nécessaire d'adapter les doses ou de changer d'antibiotique en cours de traitement.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

La kinésithérapie respiratoire quotidienne ou bi-quotidienne, ainsi que tous les traitements qui agissent sur la fluidité des sécrétions et sur le calibre des bronches, ont pour but d'éviter l'encombrement bronchique et donc de réduire le nombre d'épisodes infectieux.

Les corticoïdes par voie orale en cures courtes ou par inhalation sont efficaces pour réduire les effets délétères de l'inflammation sur les poumons. Leur prescription doit cependant être encadrée par le médecin spécialiste.

Les bronchodilatateurs peuvent être utilisés en inhalation avant une séance de kinésithérapie pour augmenter son efficacité. Pris régulièrement, ils améliorent la fonction respiratoire dans certains cas.

L'alimentation adaptée à chaque cas est fondamentale car non seulement elle aide à enrayer le retard de croissance, mais l'amélioration des paramètres nutritionnels est également bénéfique pour la fonction respiratoire.

Quels sont les risques des traitements ?

Les antibiotiques prescrits lors des épisodes infectieux peuvent entraîner des effets secondaires légers tels qu'une éruption cutanée, des vomissements et des diarrhées. Certains antibiotiques peuvent provoquer un trouble de l'audition et du fonctionnement du rein qui devront dès lors être surveillés. La prise répétée d'antibiotiques peut favoriser l'apparition d'infections à champignons comme une mycose à Candida (candidose) par exemple. Enfin, l'administration répétée d'antibiotiques peut augmenter la résistance des bactéries, ce qui limite le choix des antibiotiques efficaces lors de l'infection suivante. Cette complication est majorée lorsque la dose ou la durée sont insuffisantes.

Les corticoïdes présentent des effets secondaires parfois sévères, comme un retard de la croissance chez l'enfant , un troubles de l'assimilation des sucres (diabète) ou le développement de cataracte à l'age adulte. D'autres risques associés aux corticoïdes sont la diminution des défenses immunitaires avec un risque accru d'infections. Enfin, la prise de corticoïdes arrête la production d'hormones corticoïdes par les glandes surrénales du patient, il ne faut donc pas arrêter subitement ce traitement s'il a duré longtemps, car ceci pourrait entraîner une insuffisance surrénale aiguë (défaillance des glandes surrénales) qui peut être grave.

Les bronchodilatateurs peuvent provoquer des effets mineurs comme une augmentation de la fréquence cardiaque, des tremblements ou des maux de tête.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

La vie quotidienne est rythmée par les séances de kinésithérapie et les prises de comprimés de substituts pancréatiques (avant chaque repas). Dans le cas de la survenue d'un diabète, le contrôle de la glycémie et l'injection d'insuline viennent s'ajouter à ces routines imposées par la maladie.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?

Lorsque la maladie a beaucoup progressé et que les poumons sont très abîmés et ne parviennent plus à assurer leur fonction, la transplantation des poumons reste l'ultime recours. Une transplantation pose toujours le problème du rejet de l'organe transplanté, et oblige à suivre un traitement anti-rejet qui est lourd en lui-même. Cela étant, la transplantation redonne de l'espoir aux malades en stade terminal. Mais la transplantation n'est pas une fatalité et tous les patients n'arrivent pas à ce stade de gravité. C'est pourquoi l'observance des traitements à vie reste le meilleur moyen d'éviter cette éventualité.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Il y a plusieurs moments au cours de la mucoviscidose où les parents aussi bien que leurs enfants peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique. Pour les parents, l'annonce du diagnostic, avec la culpabilité que peut entraîner d'apprendre que l'on a transmis une maladie sans le savoir et bien entendu sans le vouloir, puis l'accompagnement de son enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, sont des exemples où une aide psychologique serait la bienvenue. Pour les enfants malades, c'est le vécu de la contrainte des traitements, le besoin d'apprendre à se prendre en charge, les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence qui sont spécialement sensibles. L'annonce de la nécessité

d'une transplantation pulmonaire est un moment ou ce soutien est indispensable. Pour les frères et sœurs enfin, qui peuvent se sentir délaissés voire jaloux ou même coupables d'être en bonne santé. A tous ces moments, la famille ne doit pas hésiter à se faire soutenir par un psychologue.

Quelles sont les changements de mode de vie qui peuvent influencer les symptômes de la maladie ?

L'observance du régime alimentaire prescrit et de la kinésithérapie respiratoire est fondamentale dans la prise en charge de la mucoviscidose. Il est très important que les patients en soient conscients.

Comment suivre une personne atteinte de mucoviscidose?

Une évaluation systématique de l'état nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose dès le dépistage, puis à intervalles réguliers est recommandée. Cette surveillance devra se faire: par évaluation clinique tous les mois chez le nourrisson avant 1 an, puis tous les 3 mois ; par estimation de la balance énergétique (rapport apports/pertes) et du contenu alimentaire en calcium ; de façon régulière, par évaluation de l'état nutritionnel par des prises de sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes, vitamines, hémoglobine, fer, acides gras).

La surveillance des poumons par des explorations fonctionnelles respiratoires ainsi que par des radiographies ou un scanner du thorax fera également partie du suivi.

Des échographies hépatiques sont à faire régulièrement dès l'enfance. L'état des os sera surveillé régulièrement à partir de l'adolescence par une ostéodensitométrie osseuse. Des tests de tolérance au glucose seront faits 1 fois par an à partir de 15 ans pour déceler un diabète.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Plusieurs éventualités dans la vie d'un patient atteint de mucoviscidose peuvent nécessiter une consultation aux urgences :

- Une déshydratation hyponatrémique (avec des pertes de sel) surtout par forte chaleur.

- Des douleurs abdominales d'apparition violente qui peuvent correspondre à une inflammation du pancréas, mais aussi à d'autres causes multiples dont il faudra faire le diagnostic précis (colique hépatique due à des calculs de la vésicule biliaire, appendicite aiguë sur mucocèle appendiculaire...)

- Arrêt des selles accompagné de douleurs abdominales qui peuvent correspondre à un syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID) provoqué par l'impaction des matières fécales au niveau de l'intestin et qui peut se résoudre le plus souvent à l'aide de lavements sans chirurgie.

- La présence de sang dans les crachats (hémoptysie) provoquée par une toux violente.

- Des vomissements de sang (hématémèse) par rupture d'une veine de l'œsophage en cas d'hypertension portale

- Un pneumothorax (de l'air autour des poumons) provoqué par une toux violente sur un poumon fragilisé.

- Une aggravation rapide de la fonction respiratoire, qui peut être en rapport avec une infection (bronchite)

Dans toutes ces circonstances, il est important de communiquer au personnel des urgences le diagnostic de mucoviscidose et de leur transmettre les coordonnées du centre prenant en charge le patient, surtout si une anesthésie doit être réalisée. Les patients qui possèdent une carte personnelle de soins et d'urgence devraient la présenter aux urgences : elle contient des informations très utiles à une prise en charge adéquate.

Peut-on prévenir cette maladie?

Il n'est pas possible de prévenir l'apparition de la mucoviscidose. En revanche, lors du diagnostic après dépistage néonatal, des actions préventives sont entreprises qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie.

Par ailleurs, il est possible pour un couple à risque d'éviter, s'il le souhaite, de donner naissance à d'autres enfants atteints en ayant recours au diagnostic prénatal.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La vie de l'enfant doit être aussi normale que possible pour qu'il puisse s'épanouir et atteindre l'autonomie. Il doit lui être permis de participer à toutes les activités qui facilitent son intégration, tout en veillant à l'observance des traitements. Les vacances, les sorties, la pratique du sport sont à encourager. Sa scolarité est tout à fait normale, mais quelques aménagements peuvent être nécessaires en fonction des moments évolutifs de la maladie.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur la mucoviscidose est très active en France et dans le monde. Les principales pistes concernent l'amélioration des traitements symptomatiques, la recherche de molécules capables d'améliorer le fonctionnement de la protéine *CFTR* défectueuse (par action directe ou par le biais de gènes modificateurs) et la thérapie génique, consistant à introduire dans les cellules malades des gènes *CFTR* fonctionnant correctement. Ces techniques sont faisables mais elles ne sont pas encore efficaces en pratique.

Une autre voie de recherche est celle de la production d'un vaccin contre *Pseudomonas aeruginosa* qui est délétère pour les poumons. D'autres études cherchent à comprendre et à modifier les mécanismes de résistance aux antibiotiques des différents germes impliqués dans les infections respiratoires de la mucoviscidose.

Des études en cours tentent de comprendre les mécanismes inflammatoires de la mucoviscidose et l'éventuelle action protectrice de certains acides gras de l'alimentation.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées à la mucoviscidose. Les coordonnées se trouvent sur **Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) .

Les prestations sociales en France

En France, les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Gabriel Bellon

Centre de référence pour la mucoviscidose - Hôpital Debrousse, Lyon

Docteur Nadine Desmazes-Dufeu

Centre de ressources et de compétence pour la mucoviscidose - adultes
CHU Hôpital Cochin, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Vaincre la Mucoviscidose

SOS Mucoviscidose

La narcolepsie cataplexie

Maladie de Gélineau

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la narcolepsie cataplexie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la narcolepsie-cataplexie ?

La narcolepsie-cataplexie, également appelée maladie de Gélineau, est une maladie du sommeil invalidante qui touche le jeune adulte. Elle se caractérise dans sa forme complète par des accès de sommeil dans la journée, des brusques relâchements du tonus musculaire sans perte de conscience (attaques de cataplexie) qui peuvent s'associer à des hallucinations et des paralysies du sommeil.

Elle a été signalée pour la première fois en 1877 par Westphal et décrite en 1880 par Gélineau.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de cette maladie (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment donné) est d'environ 1 individu sur 2800.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La narcolepsie-cataplexie apparaît selon deux pics d'âge : un pic vers 15 ans et un autre vers 35 ans ; toutefois l'âge de début est variable. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes quelle que soit l'origine géographique.

A quoi est-elle due ?

Les causes de la maladie sont encore mal connues. En effet, divers facteurs sont impliqués dans sa survenue. Certains de ces facteurs sont génétiques et auto-immuns et leur présence augmente la probabilité qu'une personne manifeste cette affection.

On a remarqué que la majorité des personnes atteintes de narcolepsie-cataplexie sont de groupe HLA DR15 DQB10602. Le système HLA est le principal système de groupe tissulaire

chez l'homme. Ces groupes tissulaires jouent un rôle important dans la défense de l'organisme : ils contrôlent le système immunitaire et sont impliqués dans la compatibilité entre tissus (l'histocompatibilité).

Le fait de posséder certains facteurs génétiques comme HLA DR15 DQB1 témoigne d'une certaine susceptibilité vis-à-vis de la maladie, mais ne permet en aucun cas d'affirmer que celle-ci apparaîtra. Etre porteur de ce type de particularité génétique augmente simplement la probabilité d'avoir cette pathologie: en effet, plus de 20% de la population possède ce groupe tissulaire.

Par ailleurs, deux équipes de chercheurs ont découvert presque simultanément en 1998 l'orexine également nommée hypocrétine, un neurotransmetteur fabriqué par certaines cellules du cerveau qui serait en cause dans cette maladie. Des mécanismes complexes d'origine génétique ou auto-immune seraient à l'origine de lésions de ces cellules productrices d'orexine.

D'autres facteurs pourraient également être en cause dans la survenue de la narcolepsie-cataplexie : il s'agit de facteurs d'environnement (infection virale ou bactérienne, stress, etc.).

Est-elle contagieuse ?

La narcolepsie-cataplexie n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les deux principales manifestations de la narcolepsie-cataplexie sont :

- Une somnolence diurne plus ou moins importante selon les personnes, associée à des accès incontrôlables d'endormissement dans la journée pouvant durer de 10 mn à 1 h. Ces brusques accès de sommeil peuvent survenir au milieu d'une activité. Les personnes retrouvent une vigilance normale suite à ces endormissements.

Cette somnolence peut engendrer des conduites automatiques et des troubles de la mémoire. Ce sont les premiers signes à apparaître.

- des attaques de cataplexie qui consistent en des diminutions brutales du tonus musculaire en plein éveil ; ces attaques sont principalement déclenchées par des émotions (rire, surprise, récit d'une histoire drôle, etc....). La cataplexie peut toucher uniquement quelques muscles (fléchissement des genoux et de la nuque, faiblesse de la mâchoire...) ou être généralisée et entraîner une chute. L'intensité, la durée et la fréquence des crises sont très variables d'une personne à l'autre. Certaines crises peuvent durer plusieurs minutes pendant lesquelles la personne ne peut plus bouger. Pendant les crises, la personne reste consciente de ce qui se passe dans son environnement.

A ces deux principaux symptômes, des signes dits «accessoires», car non nécessaires au dagnostic, plus inconstants et d'apparition plus tardive peuvent également s'ajouter :

- les paralysies du sommeil qui surviennent au moment du réveil ou de l'endormissement et qui se caractérisent par l'impossibilité de bouger ou de parler pendant quelques instants alors que la personne est éveillée.

- les phases d'endormissement et de réveil peuvent être accompagnées d'hallucinations. On parle d'hallucinations hypnagogiques au moment de l'endormissement et hypnopompiques au réveil. Ces hallucinations sont des expériences désagréables de type « rêve éveillé ». Elles

peuvent être de nature visuelle (vision d'animaux, d'objets, de personnes dans la pièce....), sensitive (modification de son propre corps...) ou auditive. Ces hallucinations peuvent parfois être terrifiantes.

Les personnes atteintes de narcolepsie-cataplexie peuvent également souffrir de problèmes de sommeil nocturne : le sommeil est de mauvaise qualité avec de fréquents réveils, cauchemars, somnambulisme...

Le début de la maladie peut s'accompagner d'une prise de poids, notamment chez l'enfant et chez l'adolescent.

Par ailleurs, il existe une variante de la narcolepsie classique : la narcolepsie sans cataplexie. Cette pathologie est soit une forme de début de la narcolepsie-cataplexie (la cataplexie apparaîssant plus tard), soit une maladie différente, notamment sur le plan de son mécanisme (physiopathologie).

Comment expliquer les symptômes ?

Il existe normalement deux types de sommeil : le sommeil lent, subdivisé en sommeil lent-léger et en sommeil lent-profond, qui est un sommeil réparateur avec une activité cérébrale lente, et le «sommeil paradoxal» où l'activité cérébrale est plus intense avec des mouvements oculaires très rapides, alors que les muscles sont complètement relâchés. Ces phases de sommeil vont se succéder plusieurs fois au cours d'une nuit de sommeil normale.

Les symptômes de la narcolepsie-cataplexie peuvent s'expliquer par un trouble de la régulation des états de veille et de sommeil. La somnolence durant la journée est due à la survenue anormale du sommeil au cours de la veille.

Les autres symptômes (cataplexie, paralysie du sommeil) sont également dus à la survenue lors de la veille de manifestations qui apparaissent normalement au cours du sommeil paradoxal.

D'ailleurs les personnes atteintes présentent parfois des endormissements pendant la journée en sommeil paradoxal et s'endorment la nuit en sommeil paradoxal dans 50% des cas environ, ce qui n'est pas le cas des personnes non narcoleptiques.

Quelle est son évolution ?

La narcolepsie-cataplexie est une maladie qui dure dans le temps (chronique). Son évolution est difficile à prévoir. Au début, la maladie peut se limiter uniquement aux endormissements dans la journée. La cataplexie peut apparaître plus tardivement ainsi que les autres symptômes.

Les endormissements pendant la journée persistent toute la vie, mais on note toutefois une légère amélioration des symptômes avec l'âge ou peut-être une adaptation (meilleure gestion des émotions provoquant la cataplexie, siestes préventives,...).

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la narcolepsie-cataplexie ?

Le diagnostic de narcolepsie-cataplexie repose sur la mise en évidence des deux symptômes principaux de la maladie. L'examen clinique est normal et ne nécessite pas d'autres examens complémentaires. Il est toutefois recommandé de réaliser un enregistrement polysomno-

graphique complet et des test itératifs de latence d'endormissesment.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les deux examens suivants sont nécessaires pour confirmer le diagnostic :

- l'enregistrement du sommeil ou enregistrement polysomnographique permet, grâce à des capteurs, d'analyser les différents stades du sommeil, d'apprécier le mode d'endormissement, etc... Il permet également, en enregistrant entre autres les paramètres respiratoires, d'éliminer d'autres maladies. Cet examen est réalisé habituellement en laboratoire, mais peut être également fait à domicile (en ambulatoire) grâce à des appareils portables miniaturisés.

- le lendemain est réalisé le « test itératif de latence d'endormissement » qui complète la nuit de sommeil. La personne doit se mettre au lit dans l'obscurité quatre ou cinq fois dans la journée et se laisser aller au sommeil. On mesure alors le délai d'endormissement qui est bref chez les narcoleptiques et la survenue rapide du « sommeil paradoxal ». Cette

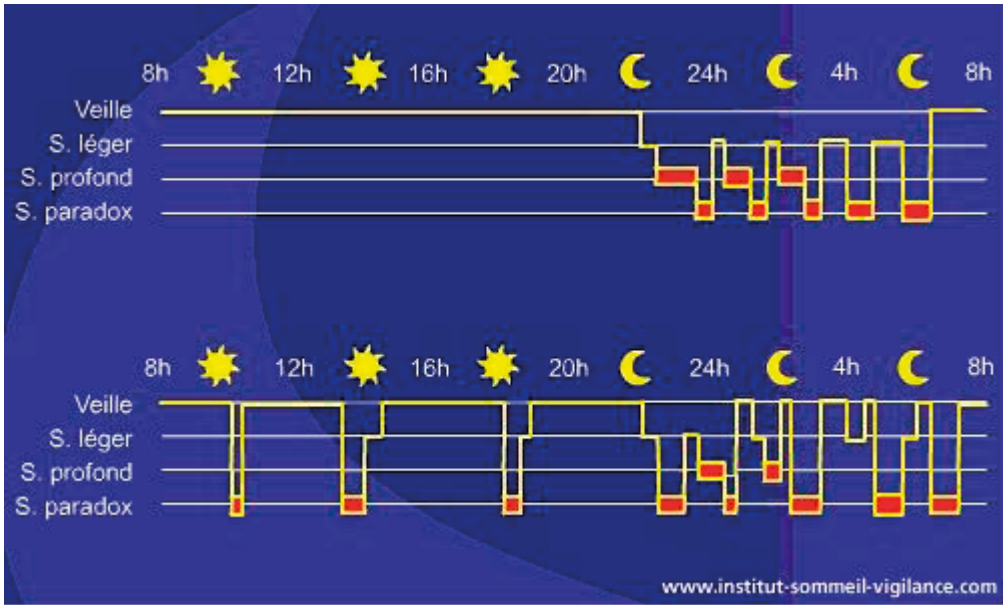


fig 1 : enregistrement du sommeil sur 24 h d'une personne indemne (1er tracé) et d'une personne narcoleptique (2eme tracé).

survenue de sommeil paradoxal dès les premières minutes à au moins deux des tests est caractéristique de la maladie.

Ces deux examens sont suffisants, mais peuvent éventuellement s'y ajouter :

- un agenda du sommeil sur une période de quelques semaines (relevé de l'heure du coucher, du lever matinal, des réveils durant la nuit, des accès d'endormissement durant la journée,...).

- un typage HLA : l'examen du groupage HLA se fait par une prise de sang. La majorité des malades sont du groupe HLA, DR15, DQB10602. Cependant toutes les personnes porteuses de ce typage HLA ne développent pas la maladie puisqu'il est présent chez environ 20% de la population européenne en général. Cet examen n'est pas utile dans cette forme de narcolepsie-cataplexie. Il s'agit d'un examen assez coûteux qui n'est indiqué que dans les formes incomplètes de narcolepsie (sans cataplexie). Les malades n'étant pas du bon groupage ne sont le plus souvent pas narcoleptiques.

- le dosage de l'oréxine (hypocrétine) : une analyse du liquide céphalo-rachidien (par ponction lombaire) afin de doser l'hypocrétine-1 peut être envisagée en cas de doute diagnostique. On remarque que le taux d'hypocrétine-1 est effondré chez les personnes atteintes de narcolepsie-cataplexie. Par contre la diminution du taux d'hypocrétine-1 est relativement rare chez les personnes souffrant de narcolepsie sans cataplexie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Lorsqu'elle est atypique, la narcolepsie-cataplexie peut effectivement être confondue avec d'autres maladies du sommeil telles que l'hypersomnie idiopathique ou le syndrome de Kleine-Levin.

Elle peut également être confondue avec des affections dont les accès de sommeil et la somnolence sont l'un des symptômes : le syndrome d'apnées du sommeil ou syndrome d'augmentation de la résistance des voies aériennes supérieures, un syndrome dépressif, le syndrome des jambes sans repos (mouvements périodiques des membres inférieurs), la prise prolongée de tranquillisants...

L'enregistrement du sommeil et les « tests itératifs de latence d'endormissement » permettent de différencier la narcolepsie-cataplexie de ces autres pathologies.

Il existe également des cas de narcolepsies secondaires ou associées à d'autres maladies : narcolepsie due à des tumeurs cérébrales, des traumatismes crâniens, narcolepsie associée à d'autres pathologies telles que la dépression, le Parkinson...

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La narcolepsie-cataplexie n'est pas à proprement parler une maladie génétique. En effet, le terrain prédisposant n'est qu'un élément parmi d'autres dans la survenue de la maladie. Même si le risque de développer une narcolepsie-cataplexie est un peu plus important chez les enfants de narcoleptiques que pour la population générale, il reste faible.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ?

Il n'existe pas de traitement curatif de cette maladie à l'heure actuelle. Le traitement est uniquement symptomatique et comprend un volet comportemental qui repose en premier lieu sur une bonne hygiène de vie et un volet médicamenteux. L'éducation à la santé et l'apprentissage des conduites à tenir sont très importants dans cette maladie.

Le traitement de la somnolence diurne et des accès d'endormissement repose sur le modafinil. Ce traitement permet de réduire les endormissements dans la journée dans 70% des cas. Sa prescription initiale et son renouvellement doivent être faits par un neurologue ou un spécialiste du sommeil.

Le traitement de la cataplexie repose sur les antidépresseurs à faible dose tels que la clomipramine, la fluoxétine, la viloxazine.

La qualité du sommeil nocturne peut être améliorée par des somnifères (hypnotiques) à faible dose.

D'autres médicaments peuvent être utilisés, notamment en cas de cataplexies rebelles ou de troubles majeurs du sommeil mais demandent, en France, d'avoir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de la pharmacie hospitalière et de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Quels sont les risques du traitement ?

Le modafinil a une bonne tolérance en usage prolongé, sans interactions médicamenteuses, ni risque de dépendance. Cependant son efficacité est variable d'un cas à l'autre et certaines personnes ne le supportent pas du tout.

En revanche, les antidépresseurs prescrits pour la cataplexie peuvent donner des effets secondaires tels que sécheresse de la bouche, constipation, baisse de la libido et impuissance.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ? Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il est très important de bien gérer son sommeil en ayant des horaires de sommeil réguliers et suffisants. Les siestes préventives dans la journée, courtes et si nécessaire fréquentes, permettent de restaurer la vigilance pour un certain temps et d'éviter les accès d'endormissement involontaires.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique peut être souhaitable dans certains cas car cette maladie peut avoir un fort retentissement sur la vie sociale, familiale et professionnelle. Ce soutien est très utile au moment de l'annonce du diagnostic.

Comment se faire suivre ?

Il est important de consulter un neurologue ou un spécialiste des troubles du sommeil qui pourra poser un diagnostic grâce aux différents examens et proposer une prise en charge adaptée.

La liste (non exhaustive) des consultations spécialisées dans les troubles du sommeil se trouve sur le site Orphanet.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les situations d'urgence de la narcolepsie-cataplexie sont liées aux éventuelles chutes pendant les accès de cataplexie. L'entourage doit juste attendre que l'attaque se termine en veillant bien à ce que la personne ne soit pas dans une position dangereuse.

Une personne atteinte de narcolepsie-cataplexie peut éventuellement porter une carte expliquant la maladie afin d'éviter une hospitalisation intempestive à la suite d'une chute sans gravité due à un accès de cataplexie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La narcolepsie-cataplexie est une maladie qui peut être très invalidante et retentir sur tous les aspects de la vie en fonction du degré de gravité.

Les enfants ou les adolescents touchés par cette maladie peuvent avoir des difficultés scolaires. Il est important que le milieu scolaire (enseignants, etc.) en soit informé et sache que ces enfants peuvent retrouver une efficacité de travail normale après un court repos. Il est souhaitable de demander la mise en place d'un PAI (projet d'accueil individualisé) et ainsi de bénéficier d'un tiers temps supplémentaire pour passer les contrôles et examens.

Cette maladie peut également avoir un gros retentissement sur la vie professionnelle avec pour conséquence une baisse des performances ou des accidents de travail. Il est nécessaire dans certains cas d'avoir un poste adapté et principalement un aménagement des horaires.

Par ailleurs, les personnes atteintes se plaignent souvent d'une baisse de la libido.

En ce qui concerne la conduite automobile, elle est incompatible avec la maladie en cas de somnolence persistante car le risque d'accident est réel tant que la maladie n'est pas traitée. En France, l'arrêté du 21 décembre 2005 (JO du 28/12/2005 n°113) confirme l'incompatibilité avec la conduite automobile pour les personnes non soignées et institue un permis de conduire à durée limitée par tranche de 1 an après évaluation de l'efficacité thérapeutique pour les persones traitées. Les textes diffèrent selon qu'il s'agit de conduite domestique et occasionnelle ou professionnelle. Le médecin doit alors délivrer un certificat de «non contre-indication à la conduite automobile». La déclaration de la maladie aux services de la Préfecture est à faire par le malade: elle est obligatoire et son omission peut invalider l'assurance. Seule la commission des permis de conduire peut prendre la décision définitive.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Le chien a servi de modèle animal pour cette maladie car il peut développer une maladie très proche de la narcolepsie-cataplexie humaine. Ceci permet de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie.

Chez le chien, des études ont montré que la maladie est due à un gène qui code pour le récepteur de l'orexine. On a également démontré que le mode de transmission chez le chien est autosomique dominant ; ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération, ce qui n'est pas le cas chez l'homme.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations qui se consacrent spécifiquement à cette maladie. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site **Orphanet** (www.orpha.net) ou en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Damien Léger

Centre de référence des hypersomnies rares - CHU Hôpital Hôtel-Dieu, Paris

Docteur Marie-Françoise Vecchierini

Service d'explorations fonctionnelles Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Association Française de Narcolepsie Cataplexie

ANC

La périartérite noueuse

Maladie de Küssmaul-Maier

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la périartérite noueuse. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la périartérite noueuse ?

La périartérite noueuse (PAN) est une maladie due à l'inflammation de certains vaisseaux sanguins. L'inflammation des vaisseaux gêne l'arrivée du sang vers les différents organes, qui présentent alors des signes de souffrance.

Les organes les plus fréquemment atteints sont la peau, les reins, le système nerveux, les muscles, le tube digestif et le cœur. Les manifestations les plus fréquentes sont un amaigrissement rapide, une grande fatigue, des douleurs musculaires et une fièvre.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence estimée (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) de la PAN est d'environ 1 sur 33 000 et semble en diminution constante ces dernières années.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

La PAN touche toutes les populations et tous les âges, y compris les enfants, même si elle survient plus fréquemment entre 40 et 60 ans. D'après certaines études, elle semble affecter légèrement plus d'hommes que de femmes.

A quoi est-elle due ?

La cause exacte de la PAN n'est pas connue. Il s'agit d'une maladie auto-immune, ce qui signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus…), se retournent contre l'organisme du malade et l'attaquent comme s'il lui était étranger. Dans le cas de la PAN, ce sont les vaisseaux sanguins qui seraient visés par les cellules « déréglées » du système immunitaire.

Dans certains cas de PAN, le dérèglement du système immunitaire survient après la contraction d'une infection par un virus, et en particulier après une infection par le virus de l'hépatite B (maladie du foie). Grâce à la généralisation de la vaccination contre l'hépatite B, les formes de PAN associées à cette maladie sont devenues très rares, passant de 36 % de tous les cas de PAN en 1985 à environ 7 % actuellement.

D'autres infections, notamment par le virus du sida et le parvovirus B19 (infection fréquente qui touche surtout les enfants et passe souvent inaperçue, mais qui peut provoquer une sorte de grippe avec éruption cutanée), peuvent également contribuer à l'apparition de la maladie en entraînant une réaction anormale des défenses immunitaires. Mais chez la grande majorité des malades, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé.

Comment expliquer les symptômes ?

Les symptômes de la PAN sont dus à l'inflammation des vaisseaux (vascularite), et notamment des artères de moyen calibre (artérite). Les artères sont les vaisseaux amenant le sang du cœur vers tous les organes du corps.

L'inflammation entraîne un épaississement des parois des artères, qui sont rétrécies par endroits (sténoses), ou au contraire dilatées (microanévrysmes) dans les segments suivant un rétrécissement. Ces altérations mènent à un ralentissement du flux sanguin, empêchant parfois le sang de passer normalement et donc d'apporter aux tissus de l'oxygène et des nutriments en quantité suffisante. Les manifestations observées dans les différents organes sont le résultat de ce manque d'oxygène (ischémie) secondaire au rétrécissement des vaisseaux. Elles peuvent être temporaires ou définitives, si l'organe a souffert trop longtemps du manque d'oxygène.

Est-elle contagieuse ?

La PAN n'est pas contagieuse, même lorsqu'elle est liée à la contraction de l'hépatite B (qui elle, en revanche, se transmet par voie sexuelle ou sanguine).

Quelles en sont les manifestations ?

La PAN est une maladie systémique, c'est-à-dire qu'elle touche plusieurs organes. Dans la plupart des cas (2/3), la maladie débute par une altération de l'état général avec notamment une grande fatigue, un amaigrissement rapide et parfois très important, et une fièvre. Les douleurs musculaires et articulaires sont quasiment constantes. Les douleurs abdominales sont aussi très fréquentes. Ensuite, d'autres manifestations apparaissent, dépendant des organes concernés par un mauvais afflux sanguin (peau, reins, système nerveux ou digestif...). Chaque cas est unique, et rares sont les malades qui cumulent tous les symptômes énumérés ci-dessous.

Par ailleurs, des formes atténuées et circonscrites de PAN existent, se limitant par exemple à une atteinte de la peau, des muscles et/ou des articulations.

Douleurs articulaires

Les douleurs articulaires (arthralgies) sont quasiment constantes : elles touchent les grosses articulations (genoux, chevilles, coudes et poignets) qui semblent parfois chaudes, rouges et gonflées.

Douleurs musculaires

Les douleurs musculaires (myalgies) concernent la moitié des malades. Elles sont intenses et

diffuses, obligeant parfois le malade à rester couché. Ces douleurs peuvent s'accompagner d'une fonte musculaire (diminution du volume des muscles, ou amyotrophie), qui explique en partie la sensation de faiblesse (baisse de la force musculaire) et l'amaigrissement important.

Atteinte neurologique

La PAN se manifeste fréquemment par des signes neurologiques (50 à 70 % des malades), en général dès le début de la maladie.

L'atteinte des nerfs entraîne le plus souvent des troubles de la sensibilité (troubles sensitifs) tels que des sensations de fourmillement, « d'anesthésie » ou d'engourdissement des membres, une faiblesse dans les pieds ou les mains ou encore des douleurs ressemblant à des « brûlures », surtout dans les jambes ou les mollets. On parle de « neuropathie périphérique », les nerfs périphériques étant les nerfs qui véhiculent l'information sous forme de signaux électriques entre le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et les muscles, la peau, et d'autres organes. Dans certains cas, des paralysies peuvent survenir de manière temporaire. Par ailleurs, si les vaisseaux irriguant le cerveau sont sujets à l'inflammation, cela peut diminuer le flux de sang arrivant au cerveau et entraîner entre autres des troubles intellectuels, comme des difficultés à se concentrer, une baisse de l'attention, des oublis fréquents, des troubles du langage... L'atteinte des vaisseaux du cerveau concerne peu de malades, mais elle peut avoir des conséquences graves comme une hémorragie cérébrale ou un « accident vasculaire cérébral », qui surviennent en cas de rupture ou d'occlusion complète d'un vaisseau dans le cerveau. Ces accidents peuvent laisser des séquelles sensitives ou motrices (paralysie d'un côté du corps, difficultés à contrôler certains mouvements), des troubles du langage, de la lecture, de la vue ou de l'écriture...

Certains malades souffrent également de maux de tête (céphalées) et beaucoup plus rarement d'épilepsie (crises de convulsions, perte de connaissance...).

Atteinte cutanée

Au cours de la PAN, 25 à 50 % des malades présentent une atteinte de la peau. Fréquemment, des petites taches piquetées rouges, ne disparaissant pas lorsqu'on appuie dessus, apparaissent sur les jambes surtout, et sont appelées « purpura ». Des petites boules indolores (nodules) peuvent se développer sous la peau sur n'importe quelle zone du corps.

Des lésions de la peau, ressemblant à des petites plaques en relief, de couleur rouge ou violacée, ou des plaques rouges de type urticaire apparaissent parfois. De petites plaies douloureuses (ulcères) surviennent parfois sur les jambes et les pieds. En raison des troubles de la circulation, les jambes peuvent gonfler (oedèmes).

Un « *livedo reticularis* », qui est une coloration bleue-violacée de la peau en forme de mailles de filet, peut également apparaître sous l'action du froid ou d'une compression, essentiellement sur le tronc, les jambes et les avant-bras. Chez quelques malades surviendra plutôt un « phénomène de Raynaud », qui correspond à un changement de coloration du bout des doigts ou des orteils, provoqué par le froid ou le stress, avec une pâleur initiale qui vire au bleu, puis au rouge intense, accompagné parfois d'une douleur importante. Ces deux manifestations ne sont absolument pas spécifiques de la PAN. On peut les rencontrer dans le cas d'autres maladies systémiques, mais aussi dans la population générale chez des individus n'ayant aucune maladie particulière.

Dans certains cas rares, si l'interruption de la circulation sanguine dans les doigts ou les orteils se prolonge (ischémie), une gangrène peut finir par se développer : l'extrémité devient très douloureuse puis insensible, impossible à bouger, et prend progressivement une coloration sombre, violacée ou noirâtre.

Atteinte gastro-intestinale

Environ 50 % des personnes atteintes de PAN ont des manifestations gastro-intestinales souvent très invalidantes. Les douleurs abdominales sont quasiment constantes, et s'accompagnent de nausées, vomissements ou diarrhées pouvant contenir du sang.

Dans de rares cas, l'intestin peut se perforer. La perforation (trou dans le tube digestif) peut mettre la vie en danger, si elle n'est pas traitée à temps par une chirurgie appropriée.

Atteinte des reins et du système urinaire

L'atteinte des artères irriguant les reins est fréquente au cours de la PAN (touchant environ 60 % des malades), et c'est une complication potentiellement grave. Lorsque ces artères sont enflammées, l'irrigation sanguine des reins est moins bonne, et ceux-ci souffrent de l'insuffisance d'oxygène. Les principaux symptômes sont une hypertension artérielle et un changement de couleur de l'urine (ou une urine « mousseuse »). Mais il arrive que l'atteinte rénale ne soit détectable que par des analyses d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant un excès de protéines dans les urines (protéinurie) ou la présence de sang en quantité microscopique, invisible à l'œil nu (hématurie microscopique).

Lorsque l'atteinte rénale est sévère, la souffrance prolongée des reins peut entraîner la perte de la fonction rénale (insuffisance rénale), empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme, et nécessitant la mise en place d'une dialyse (voir *traitement*) à et éventuellement d'une greffe du rein.

Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque concerne environ un tiers des malades. Au début, elle peut n'entraîner aucun symptôme, mais c'est potentiellement l'une des manifestations les plus sévères de la PAN.

Il s'agit le plus souvent d'une inflammation assez bénigne de l'enveloppe du cœur, le péricarde (péricardite), entraînant une douleur thoracique qui augmente lors de l'inspiration, (rendant la respiration difficile) et lorsque la personne est couchée sur le dos.

Une inflammation des vaisseaux irriguant le cœur (les artères coronaires) est également possible et plus grave, se traduisant par des difficultés à respirer et une sensation d'oppression de la poitrine (angor ou angine de poitrine) lors des efforts surtout. Dans de très rares cas, cette inflammation peut entraîner une crise cardiaque (infarctus du myocarde).

La plupart du temps, les symptômes de l'atteinte cardiaque sont un essoufflement aggravé par l'effort et des difficultés à respirer, des douleurs thoraciques et des anomalies du rythme cardiaque. Ces signes traduisent l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire l'incapacité du cœur à exercer normalement sa fonction de pompe.

Atteinte de l'appareil génital

Les hommes atteints de la PAN souffrent parfois d'une inflammation testiculaire (orchite) responsable de douleur ou d'une sensibilité anormale.

Atteinte oculaire

Des manifestations oculaires sont également possibles, mais rares. Elles peuvent être assez sévères. Il peut s'agir d'une inflammation du blanc de l'œil (sclérite), ou d'une inflammation d'une des membranes de l'oeil (uvéite). Les symptômes principaux de ces troubles oculaires sont une douleur ou une brûlure, des rougeurs, une diminution de la vision (vision floue ou double) ou l'apparition de taches gênant la vision.

Par ailleurs, la rétine (surface du fond de l'œil qui reçoit les images et les transmet au cerveau sous forme de signaux électriques) peut se décoller en partie de son support. Le décollement de la rétine est une lésion grave qui peut aboutir à la perte de la vision si elle n'est pas traitée en urgence. De même, si les artères qui irriguent la rétine sont rétrécies par l'inflammation, une baisse de la vision peut survenir.

Atteinte pulmonaire

Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire au cours de la PAN. Dans de très rares cas, toutefois, l'enveloppe des poumons (ou plèvre) peut être touchée par l'inflammation ou se remplir de liquide (sérum ou sang dilué) suite à une atteinte cardiaque ou rénale. Il s'agit dans ces cas d'une pleurésie, dont le signe principal est une douleur thoracique parfois très violente, exacerbée par la toux et l'inspiration.

Quelle est son évolution ?

Aujourd'hui, la PAN, dans sa forme systémique (c'est à dire, touchant plusieurs organes), reste une maladie pouvant avoir des conséquences graves et potentiellement mortelles, notamment en raison des problèmes rénaux, neurologiques, cardiaques ou intestinaux (perforations). Cependant, le traitement est efficace chez plus de 80 % des malades, et permet d'obtenir une rémission (disparition des symptômes) en un à trois ans. Une fois la rémission obtenue, les rechutes sont heureusement très rares, contrairement à d'autres vascularites, mais elles restent possibles. En revanche, il arrive que les malades, mêmes en rémission, gardent des séquelles plus ou moins invalidantes. Ainsi, certains malades ne récupèrent pas entièrement leur fonction motrice après les paralysies. De plus, des troubles sensitifs (notamment perte de sensibilité au toucher) peuvent persister plusieurs années avant de disparaître finalement, parfois seulement au bout de 5 à 10 ans. Enfin, les problèmes cardiaques ou rénaux (insuffisance cardiaque ou rénale) peuvent parfois être irréversibles.

Quant aux formes de PAN uniquement cutanées, elles sont moins sévères mais leur évolution est généralement plus longue.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la PAN ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ?

Le temps nécessaire à l'établissement du diagnostic de la PAN est souvent long (plusieurs mois), car la maladie se manifeste par des symptômes variés et peu spécifiques, du moins au début. Or, plus le traitement est instauré tôt, plus il est efficace.

Au stade initial de la maladie, un petit prélèvement de muscle et éventuellement de nerf (biopsie musculaire ou neuromusculaire), ou de nodule sous-cutané (petite boule sous la peau), pratiqué sous anesthésie locale, permet de faire le diagnostic en mettant en évidence l'inflammation des artères de moyen calibre.

Les analyses sanguines peuvent montrer des signes d'inflammation (taux de CRP élevé par exemple, la CRP étant une protéine dont le taux augmente en cas d'inflammation). Le nombre de globules blancs (cellules circulant dans le sang dont le rôle est de lutter contre les infections) est également augmenté en cas d'inflammation.

Les analyses d'urine peuvent montrer la présence de protéines dans les urines, ce qui traduit

habituellement une atteinte des artères rénales.

Une angiographie peut également être réalisée (sauf en cas d'insuffisance rénale sévère). Cet examen permet d'étudier les vaisseaux en injectant un produit qui rend les vaisseaux visibles aux rayons X. Il permet donc de rechercher avec précision la présence d'éventuels rétrécissements ou dilatations (microanévrismes) dans les vaisseaux. Comme le produit utilisé contient de l'iode, cet examen est contre-indiqué en cas d'allergie à l'iode.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il est possible que la PAN soit confondue avec d'autres affections proches, et notamment avec d'autres vascularites, comme la maladie de Takayasu, la maladie de Horton, le syndrome de Churg et Strauss, la granulomatose de Wegener ou la polyangéite microscopique, autant d'affections très similaires. Les biopsies, les différentes analyses de sang et certains symptômes spécifiques permettent de distinguer ces affections entre elles.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, on ne peut pas dépister cette maladie avant qu'elle se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Il est possible que certains gènes prédisposent à la PAN, c'est-à-dire que les personnes possédant ces gènes soient plus susceptibles que les autres de développer la maladie. Cependant, ce syndrome ne se transmet pas directement des parents aux enfants. Ce n'est donc pas une maladie héréditaire à proprement parler.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour la périartérite noueuse ?

Plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de calmer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications.

Le traitement classique repose sur une corticothérapie (traitement à base de corticoïdes), qui est parfois suffisante s'il n'y a pas d'atteinte sévère, rénale ou cardiaque par exemple.

Traitement du syndrome inflammatoire

Les corticoïdes (ou corticostéroïdes), dont la prednisone et la prednisolone, sont des anti-inflammatoires qui permettent de contrôler la maladie rapidement. Ils sont très efficaces dans la PAN, et sont employés dès le diagnostic, à des doses élevées. Une administration intraveineuse de corticoïdes en perfusion d'une heure est parfois réalisée lors des premiers jours du traitement (« bolus » de méthylprednisolone), lorsque la maladie est particulièrement sévère. Les effets bénéfiques du traitement apparaissent rapidement, mais celui-ci doit être prolongé pendant au moins 12 mois pour maintenir la rémission. Dans la mesure du possible, la dose de corticoïdes est diminuée au fur et à mesure, une fois que l'amélioration de l'état général a été obtenue.

Chez certains malades, le traitement par corticoïdes ne suffit pas. Dans ces cas, ainsi que d'emblée chez les malades les plus sévèrement atteints, l'association avec un immunosuppresseur est nécessaire. Les immunosuppresseurs sont des médicaments destinés à soulager l'inflammation, à réguler le système de défense de l'organisme et donc à limiter « l'emballement » du système immunitaire.

Le cyclophosphamide est l'immunosuppresseur le plus employé pour traiter la PAN. Des perfusions régulières (toutes les deux semaines puis toutes les 3 à 4 semaines) de cyclophosphamide sont préférées à la prise quotidienne orale car elles sont mieux tolérées par l'organisme. En association à la corticothérapie, le cyclophosphamide permet l'obtention d'une rémission complète durable dans environ 80 % des cas.

Lorsque la maladie est stabilisée, le cyclophosphamide est le plus souvent remplacé par d'autres immunosuppresseurs d'usage courant, et notamment le méthotrexate ou l'azathioprine, dans le but de maintenir la rémission.

Le méthotrexate peut se prendre soit par voie orale, soit sous forme d'injection intramusculaire, toutes les semaines.

L'azathioprine se prend tous les jours par voie orale et est souvent préférée au méthotrexate chez les personnes dont la fonction rénale est affectée.

D'autres immunosuppresseurs, comme le mycophénolate mofétil, peuvent aussi être utilisés en relais du cyclophosphamide.

Habituellement, le traitement par méthotrexate ou azathioprine en entretien dure de 18 mois à trois ans. Après cette période, si la maladie semble stable, on réduit graduellement la dose avant de mettre fin au traitement.

Traitement de l'hypertension

L'hypertension artérielle, fréquente chez les personnes atteintes de PAN, peut être contrôlée par des médicaments comme l'enalapril. Les effets indésirables sont une toux, des vertiges et des maux de tête, des étourdissements.

Traitement de l'insuffisance rénale

Le traitement, en diminuant l'inflammation, permet dans la plupart des cas de rétablir un fonctionnement rénal normal. Cela étant, lorsque les reins sont trop endommagés, une insuffisance rénale irréversible peut s'installer chez un petit nombre de malades. Des dialyses régulières à l'hôpital s'imposent alors. La dialyse (ou hémodialyse) consiste à filtrer régulièrement le sang du malade, qui n'est plus filtré naturellement par les reins déficients.

Traitement de la PAN liée au virus de l'hépatite B

Dans ces cas particuliers, les corticoïdes sont administrés au malade pour contrôler rapidement l'inflammation mais seulement pendant quelques jours car ils risquent d'aggraver l'infection virale. Un médicament anti-viral est donné en association pour traiter l'infection virale qui a causé l'apparition de la vascularite.

Des échanges plasmatiques (plasmaphérèse) sont également utilisés au début du traitement. La plasmaphérèse consiste à prélever du plasma (partie liquide du sang auquel on a ôté les cellules comme les globules rouges, blancs...) chez un donneur, puis à injecter ce plasma au malade. Cette technique permet de remplacer par du plasma sain le plasma des malades possédant des éléments toxiques (des particules virales et des anticorps anti-virus en excès dans le cas de la PAN).

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Avant l'utilisation des corticoïdes, la PAN était une maladie incurable et la plupart du temps fatale en quelques mois. Grâce aux traitements actuels, la mortalité a fortement chuté. Chez la plupart des malades sous traitement, les symptômes régressent rapidement, les fonctions cardiaques et rénales, si elles sont touchées, s'améliorent peu à peu, et les douleurs ou engourdissements liés à l'atteinte neurologique disparaissent progressivement. En revanche, il peut être nécessaire de suivre le traitement pendant un ou deux ans, voire plus, pour être sûr que la rémission soit stable. Toutefois, tous les malades ne répondent pas de la même manière aux médicaments, et des rechutes sont possibles. Dans ces cas-là, il faut reprendre le traitement d'attaque.

Quels sont les risques des traitements ?

Les médicaments utilisés dans la PAN sont des produits puissants qui peuvent entraîner certains effets secondaires. Il est toutefois important de noter que le médecin évalue toujours les bénéfices du traitement par rapport aux risques, de sorte à limiter au maximum les effets indésirables. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises). Il ne faut jamais arrêter brutalement un traitement sans avis médical.

L'administration prolongée de corticoïdes peut être responsable d'effets indésirables chez beaucoup de malades, dont une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une déminéralisation des os (ostéoporose), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et commencent à s'estomper quand les doses diminuent. Un apport de calcium est souvent conseillé pour limiter l'ostéoporose.

Le cyclophosphamide est très efficace, mais c'est un médicament qui agit en réduisant ou atténuant le système immunitaire (« immunosuppresseur »). Le cyclophosphamide augmente donc le risque d'infection et peut entraîner entre autres effets secondaires une diminution du nombre de globules rouges ou blancs, des saignements de la vessie (cystite hémorragique), une chute de cheveux (réversible), des nausées, des irrégularités ou une disparition des règles... Lorsqu'il était prescrit sur de longues durées (ce qui n'est plus le cas aujourd'hui, sauf cas particulier), il pouvait entraîner une stérilité et parfois des cancers de la vessie.

L'azathioprine et le méthotrexate peuvent également augmenter le risque d'infection, donner des nausées, entraîner la formation de lésions et d'ulcères dans la bouche...

Dans tous les cas, quel que soit le traitement choisi, tous les malades font l'objet d'un suivi médical étroit avec analyses de sang régulières, visant à évaluer la réponse au traitement et à déceler les éventuels effets secondaires.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Ces médicaments prescrits sur une longue durée doivent être pris quotidiennement et être accompagnés d'un suivi médical contraignant. Ils peuvent induire des modifications physiques comme une perte de cheveux, ou psychiques comme des changements d'humeur ou de comportement. Par ailleurs, afin de contrer la prise de poids rapide due aux corticoïdes, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sels (à cause de la

rétention d'eau), et ce pendant presque toute la durée du traitement.

Cela étant, grâce au traitement, l'amélioration de l'état général est telle que la plupart des malades supportent ces contraintes sans trop de problèmes.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Dans la majorité des cas, lorsque la maladie est prise en charge à temps, les effets spectaculaires du traitement rassurent le malade. Cependant, chacun réagit différemment face à la maladie, et la PAN s'accompagne souvent de signes de détresse psychologique et de dépression. Le traitement, long et générateur d'effets indésirables, peut être mal vécu et être source d'anxiété. Les séquelles diverses peuvent également perturber la qualité de vie, même après la rémission. Pour que la thérapie soit la plus efficace possible, les personnes atteintes doivent participer activement à leur traitement, établir des liens étroits avec leurs médecins, et éventuellement, si le besoin se fait sentir, bénéficier d'un soutien psychologique.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Un des risques majeurs liés à la maladie et aux médicaments est la grande vulnérabilité aux infections. Ainsi, les symptômes évoquant une infection (fièvre, toux, douleurs, « rhume ») ne doivent pas être négligés et doivent rapidement faire l'objet d'une consultation médicale.

Par ailleurs, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer, car le tabac risque d'accentuer les troubles vasculaires. Certains médicaments, comme le méthotrexate, imposent un arrêt de la consommation d'alcool.

Enfin, des exercices réguliers et un régime équilibré sont indispensables pour renforcer l'organisme, ne pas être en surpoids et maintenir sa mobilité (surtout pour les personnes ayant des troubles neurologiques dus à la maladie).

Comment se faire suivre ?

La prise en charge de la PAN se fait dans des services hospitaliers spécialisés dans les vascularites.

Dès que le diagnostic est posé, le traitement est mis en place. Un suivi attentif doit être instauré, pour vérifier que les symptômes régressent, mais aussi pour s'assurer que le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de rechute ou d'atteinte rénale. Enfin, même après une rémission puis la fin du traitement, il faut consulter régulièrement son médecin.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est utile de communiquer l'existence d'une PAN au personnel des urgences lorsqu'on est amené à y consulter. Il faut également communiquer les traitements en cours.

Peut-on prévenir cette maladie ?

A l'heure actuelle, il n'existe aucune prévention possible de la PAN.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

La période initiale de la maladie, du fait de l'absence de diagnostic, peut être inquiétante. Puis, la multiplication des examens et le début du traitement jusqu'à la stabilisation de la maladie, est une période longue qui nécessite de nombreuses consultations à l'hôpital. Lorsque la maladie est correctement contrôlée, la vie redevient normale. Les enfants atteints pourront reprendre une scolarité normale, en prévenant toutefois le personnel scolaire de leur état de santé. En fonction du degré d'évolutivité de la maladie, les activités physiques et professionnelles peuvent redevenir progressivement normales. Le médecin apportera au cas par cas un conseil adapté.

En général, l'impact de la maladie sur la vie quotidienne varie évidemment en fonction de la localisation des lésions artérielles, des symptômes et de la sévérité de la maladie, ainsi que des traitements en cours.

S'il y a une atteinte des artères du cœur, ou un retentissement cardiaque de la maladie, les activités physiques peuvent être limitées. Des troubles visuels peuvent aussi survenir lorsque les artères irriguant les yeux sont touchées : ceci entraînera des contraintes liées à la perte de l'acuité visuelle. Le traitement lui-même est souvent source de contrainte et peut perturber les habitudes, surtout alimentaires.

Enfin, la PAN pouvant atteindre des femmes jeunes, la question de la possibilité d'une grossesse se pose. Il est important d'en discuter avec son médecin, qui pourra évaluer les risques pour la femme et son éventuel bébé, et les risques d'aggravation de la maladie dus à une grossesse. Dans certains cas, une contraception devra être mise en route pendant un certain temps, notamment en cas de prise de certains immunosuppresseurs qui sont dangereux pour le fœtus et sont donc incompatibles avec une grossesse. Dans d'autres cas, une grossesse sera possible tout en continuant le traitement, sous contrôle médical régulier.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur la PAN, et de manière générale sur les vascularites, porte sur une meilleure compréhension des mécanismes en cause dans la maladie, et sur l'amélioration constante des traitements, notamment dans le but de limiter les effets indésirables.

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux vascularites. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, la PAN systémique fait partie des affections de longue durée (ALD) qui donnent droit à une prise en charge à 100 % des frais médicaux par la Sécurité Sociale (exonération

du ticket modérateur). Dans les cas où cela est nécessaire, les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Loïc Guillevin - Docteur Christian Pagnoux

Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques
Hôpital Cochin, Paris

INFOS WEGENER VASCULARITES

Association Fenix
Maladies Rares Autrement
Vascularites

La polychondrite atrophiante

Polychondrite récidivante

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la polychondrite atrophiante. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la polychondrite atrophiante ?

La polychondrite chronique atrophiante (PCA) se caractérise par une inflammation du cartilage, qui entraîne à terme son endommagement, voire sa destruction.

Tous les types de cartilage peuvent être touchés, mais les cartilages du pavillon de l'oreille, du nez et de la trachée (conduit où passe l'air que l'on respire) sont les plus fréquemment atteints. La maladie évolue en quelques années par des crises s'accompagnant parfois d'une atteinte de l'état général et d'une inflammation d'autres tissus comme le cœur, les vaisseaux, ou encore les yeux.

Le terme « atrophie » désigne une diminution du volume du cartilage. Cependant, l'atrophie cartilagineuse n'étant pas systématique, le terme « polychondrite récidivante » est parfois préféré à celui de polychondrite atrophiante.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de la PCA est d'une personne sur 285 000 habitants.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

La PCA touche aussi bien les hommes que les femmes, quelle que soit leur origine géographique. La maladie se déclenche généralement vers l'âge de 50 ans. Cela étant, l'affection a déjà été décrite chez des enfants.

A quoi est-elle due ?

Les causes de cette maladie sont encore inconnues. Il s'agit probablement d'une maladie auto-immune au cours de laquelle les défenses immunitaires, qui normalement ne s'atta-

quent qu'aux éléments « étrangers » (bactéries, virus...), se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent. En fait, l'organisme produit des anticorps (molécules de défense) nocifs, appelés auto-anticorps, qui entraînent la destruction du cartilage. Le cartilage est un tissu de soutien dense et élastique qui se trouve à la jonction de nombreuses pièces osseuses. Il amortit les chocs dus aux mouvements et empêche les frottements entre les os. Il est également le constituant du nez, du pavillon des oreilles, de la trachée...

L'hypothèse d'un mécanisme « auto-immun » a été en partie confirmée par la mise en évidence, chez 30 à 70 % des personnes atteintes de PCA, d'auto-anticorps nocifs dirigés contre certaines substances contenues dans le cartilage (et notamment le collagène de type II, IX, et XI et la matriline-1).

On ne sait pas encore pour quelle raison les défenses immunitaires se dérèglent, mais plusieurs facteurs (environnementaux, familiaux) sont probablement en cause.

De plus, la PCA est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes. En effet, plus de 30 % des malades ont, en plus de la PCA, une maladie auto-immune rhumatismale (principalement la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique) ou vasculaire (vascularites dont la périartérite noueuse, le syndrome de Churg-Strauss...).

D'autres maladies peuvent aussi être associées à la PCA, parmi lesquelles des affections hématologiques malignes (maladie de Hodgkin...), endocrinologiques (diabète...), gastro-intestinales (maladie de Crohn...) ou cutanées (psoriasis...).

Est-elle contagieuse ?

Non, la PCA n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

La PCA est une maladie dite systémique parce qu'elle peut affecter plusieurs systèmes du corps (cartilages, mais aussi systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, rénal...). Ainsi, les personnes atteintes présentent un large éventail de symptômes évoluant avec la maladie.

La PCA débute généralement par des douleurs soudaines dans les tissus enflammés, et notamment au niveau du pavillon de l'oreille. Cependant, les signes de début de la maladie peuvent également être des douleurs nasales, une voix rauque, une douleur dans la gorge ou des difficultés à parler.

Le plus souvent, des symptômes généraux accompagnent ces manifestations : poussées de fièvre, fatigue prononcée, perte de poids...

Atteinte du cartilage des oreilles

Elle est présente chez quasiment tous les malades et constitue souvent le premier symptôme. L'oreille ou les oreilles touchées par l'inflammation deviennent douloureuses, gonflées, rouges et/ou excessivement sensibles (*figure 1*). Peu à peu, le cartilage se détériorant, l'oreille perd sa fermeté, devient plus souple ou prend une apparence noueuse.

Si l'intérieur de l'oreille est atteint, l'audition peut être altérée, de manière soudaine ou progressive. En effet, certains composants du système auditif, indispensables à l'audition et au sens de l'équilibre, sont constitués en partie de cartilage. Si celui-ci se dégrade, une baisse de l'audition, ainsi que des problèmes d'équilibre, des vertiges, et des nausées peuvent survenir.

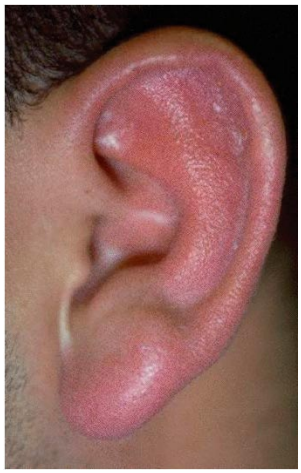


Figure 1
Atteinte de l'oreille chez une personne atteinte de polychondrite atrophiante (http://www.mdchoice.com/photo/img/img0020.jpg).

Atteinte du cartilage du nez

L'atteinte du cartilage nasal, présente chez la moitié des malades environ, provoque d'importantes douleurs et une sensation de nez « plein ». Des saignements de nez surviennent parfois.

A terme, l'inflammation répétée du cartilage nasal peut entraîner une déformation typique de l'arête du nez, dite « en selle » ou en « pied de marmite » (*figure 2*).

Figure 2
Déformation caractéristique du nez, dite « en selle ». (http://www.uveitis.org/medical/articles/case/rp.html).

Atteinte de la trachée

L'inflammation de la trachée est également fréquente dans la PCA. Elle entraîne des symptômes respiratoires qui concernent un quart des malades au début de la maladie, puis la moitié d'entre eux à un stade plus avancé.

La trachée est un tube souple, maintenu ouvert par une vingtaine d'anneaux de cartilage rigide, eux aussi attaqués par le système immunitaire (*figure 3*). L'inflammation persistante de ces anneaux cartilagineux peut entraîner leur destruction : les parois de la trachée risquent donc de se coller au moment de l'inspiration, ce qui obstrue le conduit et rend difficile le passage de l'air (on parle de trachéomalacie acquise).

Les cartilages présents dans les bronches peuvent également être atteints. L'atteinte respiratoire se traduit par une douleur au niveau de la gorge, une voix enrouée pouvant évoluer vers une perte de la voix (aphonie) totale. Les autres manifestations possibles sont une toux persistante, des sifflements respiratoires, ou encore une impression d'étouffement et une difficulté à respirer (dyspnée).

Cette atteinte « broncho-trachéale » est la complication la plus dangereuse de la maladie. La diminution importante du passage de l'air dans la trachée (insuffisance respiratoire obstructive) peut quelquefois imposer la mise en place d'une respiration artificielle (*voir plus loin*). En outre, ces personnes sont plus sujettes aux infections respiratoires que les

autres.

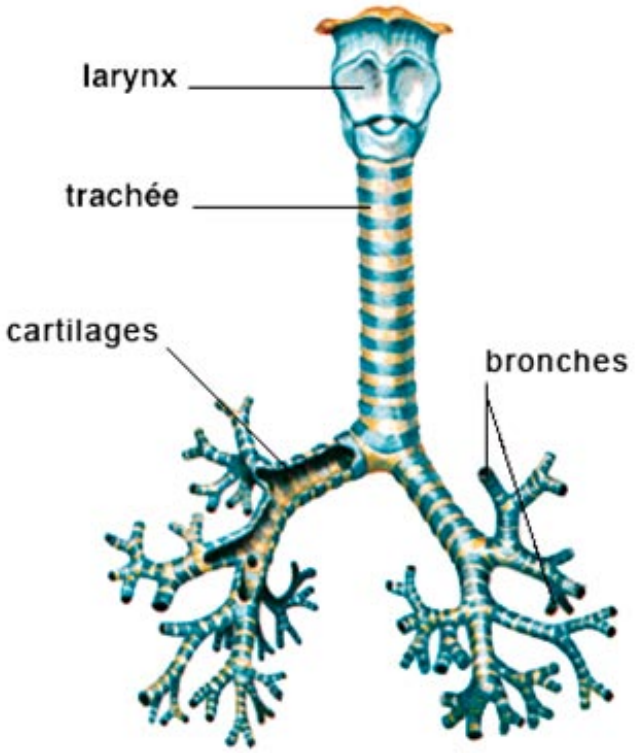


Figure 3
la trachée et les bronches sont maintenues ouvertes par des anneaux de cartilage. Si ceux-ci sont détruits, les conduits risquent de se boucher (les parois se « collent »), créant des difficultés respiratoires.
(http://www-rocq.inria.fr/who/Marc.Thiriet/Glosr/Bio/Ventil/TracheeBronche.html)

Atteinte des articulations

Chez la majorité des malades, l'inflammation finit par atteindre le cartilage des articulations : on parle alors d'arthrite. Les doigts, les genoux, les chevilles et les poignets sont les plus touchés. Ces articulations sont douloureuses et généralement enflées. Le malade se sent raide, « coincé ». De plus, l'association de la PCA avec une maladie rhumatismale, comme la polyarthrite rhumatoïde notamment, est fréquente, ce qui peut aggraver les douleurs articulaires et mener à une déformation des articulations.

La PCA n'affecte pas uniquement les cartilages. D'autres tissus ou organes peuvent également être concernés par l'inflammation, rendant la maladie d'autant plus grave et difficile à diagnostiquer.

Atteinte des yeux

L'inflammation oculaire est l'une des caractéristiques de la PCA, touchant à terme près de la moitié des malades. Elle peut affecter quasiment toutes les parties de l'œil (blanc de l'œil ou « sclérotique », iris, rétine, cornée). L'atteinte peut être légère ou sévère, entraînant rougeurs, larmoiements, douleurs, et allant jusqu'à réduire la vision. Cependant, elle se traduit souvent par l'apparition d'une rougeur dans un oeil ou dans les deux yeux sans autre symptôme particulier.

Atteinte cardiovasculaire

Le cœur et les vaisseaux peuvent également être le siège d'une inflammation plus ou moins importante. Les symptômes sont très variables d'une personne à l'autre.

Au niveau du cœur, les valves peuvent être touchées. Ce sont des structures élastiques qui empêchent le sang de refluer d'une cavité du cœur vers l'autre, ou d'une artère vers le cœur. Si les valves sont atteintes, elles perdent leur mobilité et ne s'ouvrent ni ne se ferment plus correctement. L'inflammation peut toucher le cœur lui-même, soit au niveau du muscle

cardiaque (myocardite), soit au niveau de l'enveloppe du cœur (péricardite). Cette atteinte peut entraîner des troubles du rythme cardiaque (arythmie) voire un mauvais fonctionnement du cœur (insuffisance cardiaque), qui n'est plus assez fort pour assurer correctement sa fonction de pompe.

Les symptômes qui résultent de l'inflammation des valves ou du cœur sont un essoufflement et une difficulté à respirer, provoqués par des efforts de moins en moins importants, des palpitations, ainsi que des douleurs et parfois une perte de connaissance (syncope).

Les gros vaisseaux sont souvent atteints également. Ils sont alors sujets à une dilatation (anévrisme), qui fragilise la paroi et entraîne un risque de rupture, ce qui constitue une complication rare mais grave de la PCA. L'aorte, qui est la principale artère de l'organisme (elle amène le sang depuis le cœur vers le reste du corps), est souvent touchée. Par ailleurs, les malades peuvent développer une thrombose veineuse (ou phlébite), qui correspond à la formation d'un caillot sanguin dans les veines et entraîne des douleurs importantes.

Ce processus inflammatoire peut atteindre tous les vaisseaux, d'où l'existence d'un large spectre de manifestations.

Atteinte cutanée

Des lésions cutanées (cloques ressemblant à des brûlures, petites boules, plaques, taches rouges...) apparaissent chez un tiers des malades environ. Elles surviennent parfois avant tout autre symptôme. Des lésions ressemblant à des aphtes peuvent se former dans la bouche et/ou sur les organes génitaux (aphtose).

Atteinte rénale

Les reins peuvent également être atteints (10 % des cas). A terme, la PCA peut entraîner un mauvais fonctionnement des reins (insuffisance rénale), empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme. En effet, les reins produisent normalement l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès et de façon générale toutes les substances dont l'organisme n'a pas besoin.

Cette atteinte rénale survient surtout lorsque qu'un lupus érythémateux systémique est associé à la PCA.

Autres atteintes

L'atteinte neurologique est rare mais elle peut entraîner des symptômes très divers.

Certains nerfs peuvent être touchés, et notamment les nerfs crâniens, entraînant une paralysie ou des douleurs dans une partie du visage. La survenue de sensations anormales (picotements, engourdissements) dans les membres, de troubles de la marche ou d'une paralysie de la moitié du corps (hémiplégie) a également été décrite.

Enfin, chez certains malades, la PCA s'accompagne d'anomalies de la moelle osseuse (myélodysplasie) correspondant à des perturbations de la fabrication des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes qui constituent le sang. Ce dysfonctionnement survient chez 5 à 10 % des malades (surtout les hommes de plus de 60 ans), entraînant une anémie importante. L'anémie correspond à un taux insuffisant de globules rouges dans le sang et peut se traduire par une faiblesse, un essoufflement, une pâleur, voire des troubles du rythme cardiaque. Cette complication est malheureusement résistante aux traitements et souvent irréversible.

Comment expliquer les symptômes ?

Le dérèglement des défenses immunitaires, qui s'attaquent au cartilage, explique la plupart des symptômes observés. Tous les types de cartilage peuvent être « attaqués » et détruits par le système immunitaire, et notamment le cartilage des oreilles et du nez, celui des articulations et celui de la trachée.

Le cartilage est composé entre autres d'un réseau de fibres, dont le collagène, emprisonnant des molécules appelées protéoglycanes. Ces molécules ont pour rôle de capturer l'eau, permettant ainsi d'amortir les chocs et de conférer une certaine souplesse au cartilage. Les chercheurs pensent que ces protéoglycanes sont particulièrement visés par les auto-anticorps nocifs (entre autres molécules du cartilage, comme le collagène ou la matriline).

Or, d'autres tissus du corps sont également riches en protéoglycanes, et notamment les yeux, les vaisseaux, le cœur et la peau. Cela pourrait expliquer le fait que ces tissus soient également touchés au cours de la PCA.

Quelle est son évolution ?

La PCA est une maladie progressive au cours de laquelle les malades vivent des épisodes de « crise » intermittents mais répétitifs, pouvant conduire à terme à une destruction irréversible des tissus atteints. C'est une maladie potentiellement dangereuse dont l'évolution est imprévisible. L'intensité des symptômes, la sévérité et la fréquence des crises varient d'une personne à l'autre.

La plupart des malades, cependant, finissent par souffrir d'une baisse de l'audition ou de la vision, de troubles de la voix, ou de problèmes cardio-respiratoires définitifs.

L'atteinte du système respiratoire (affaiblissement du cartilage du larynx et de la trachée) et celle du système cardiovasculaire peuvent être sévères, et même entraîner des complications susceptibles de réduire l'espérance de vie. Ces dernières années, l'amélioration de la prise en charge a néanmoins permis d'améliorer le pronostic.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la polychondrite atrophiante ?

Pour les médecins, la maladie n'est pas toujours facile à diagnostiquer, surtout lorsque les premiers symptômes sont relativement « banals » (fièvre, douleurs rhumatismales…). Cependant, les manifestations sont la plupart du temps assez évocatrices de la PCA.

Le diagnostic peut être établi lorsqu'une personne présente deux signes « majeurs » (inflammation des cartilages du nez, du larynx et de la trachée et/ou de l'oreille) ou un signe majeur et deux « mineurs » (inflammation des yeux, diminution de l'audition, vertiges, nausées et/ou douleurs articulaires).

En dehors de l'examen médical, il n'y a pas de test particulier permettant de diagnostiquer la PCA.

Généralement des analyses de sang sont tout de même effectuées. Elles permettent de mettre en évidence la présence d'une inflammation se traduisant notamment par l'élévation du nombre de globules blancs et par l'augmentation de la « vitesse de sédimentation du sang ».

La PCA étant une maladie auto-immune, les médecins recherchent parfois la présence d'auto-anticorps (anticorps agressifs vis-à-vis de l'organisme) dans le sang. Cependant, les anticorps anti-cartilage ne sont pas présents chez tous les malades et ne constituent donc pas un élément diagnostique fiable.

En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Une biopsie (petit prélèvement chirurgical) des cartilages peut éventuellement être effectuée. Elle montre la présence de cellules du système immunitaire, et un dépôt d'anticorps traduisant l'inflammation. Elle n'est toutefois pas indispensable si les symptômes sont suffisamment évocateurs de la PCA.

D'autres examens peuvent être réalisés au moment du diagnostic pour évaluer la sévérité de la maladie. La radiographie ou le scanner permettent notamment de visualiser les lésions de la trachée et du larynx. Une évaluation de la capacité respiratoire (épreuves fonctionnelles respiratoires ou EFR) peut également être utile pour évaluer l'ampleur de l'atteinte trachéale. Une échographie cardiaque peut aussi être recommandée pour surveiller l'atteinte du coeur.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Il est très fréquent que l'inflammation de l'oreille, souvent le premier signe de la maladie, soit prise pour une piqûre d'insecte, une engelure, un coup de soleil ou une otite externe. Cependant, la PCA ne touche pas le lobe de l'oreille qui, n'étant pas cartilagineux, reste indemne de toute inflammation.

Par ailleurs, quand d'autres symptômes apparaissent, la PCA peut-être confondue avec plusieurs affections, dont les vascularites (inflammation des vaisseaux sanguins), comme la granulomatose de Wegener, la périartérite noueuse ou le syndrome de Churg-Strauss par exemple. Plusieurs maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux systémique, peuvent elles aussi présenter des symptômes similaires à ceux de la PCA. Le fait que ces affections puissent en outre coexister avec la PCA complique le diagnostic.

Lorsque les douleurs articulaires sont importantes et apparaissent au début de la maladie, on peut confondre la PCA avec la polyarthrite rhumatoïde. Mais cette maladie rhumatismale se distingue par la présence dans le sang du « facteur rhumatoïde » ainsi que d'autres auto-anticorps particuliers facilement décelables. C'est également le cas de la plupart des maladies auto-immunes ayant des manifestations articulaires qui peuvent être diagnostiquées grâce à des marqueurs sanguins spécifiques.

Enfin, quand les symptômes oculaires prédominent (ce qui est rare) sans signes évidents d'inflammation du cartilage, le diagnostic de la PCA peut être difficile à faire pour le médecin.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La polychondrite atrophiante n'est pas une maladie héréditaire, et ne se transmet donc pas

aux enfants.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas de traitement permettant de guérir de la PCA. Cela étant, plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de limiter l'inflammation et de prévenir la survenue de complications.

Anti-inflammatoires

Les cas modérés de PCA peuvent être traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ne contenant pas de cortisone), comme l'ibuprofène par exemple. S'ils peuvent soulager les douleurs dans un premier temps, ils sont rarement suffisants.

La majorité des malades (80 %) doit donc suivre un traitement à base de corticostéroïdes (ou corticoïdes), comme la prednisone par exemple, qui sont des anti-inflammatoires dits stéroïdiens. Les doses initiales prescrites sont généralement élevées, surtout lorsque les yeux ou la trachée sont atteints. La plupart des malades doivent poursuivre ce traitement sur une longue période pour éviter les rechutes. Comme ces médicaments ont des effets secondaires, le médecin cherchera toutefois à diminuer la dose progressivement pour en administrer le minimum.

Immunosuppresseurs

La prescription d'immunosuppresseurs, puissants médicaments destinés à atténuer l'inflammation et à supprimer les auto-anticorps nocifs, est possible lorsque les corticoïdes ne permettent pas de contrôler les symptômes ou quand ils entraînent trop d'effets secondaires (voir plus loin). Le cyclophosphamide, administré par voie orale ou par perfusion, est un immunosuppresseur couramment employé. De même, le méthotrexate est très efficace dans le traitement de la PCA. Ces immunosuppresseurs sont souvent utilisés en association avec les corticoïdes.

Autres traitements

Face à certaines formes de PCA réfractaires à tous les traitements classiques, de nouveaux médicaments issus de la « biothérapie » ont été testés avec succès sur certains malades. Ces médicaments sont des copies de substances biologiques naturelles, que l'on améliore, modifie ou détourne de leur rôle habituel. On les appelle également « modificateurs de la réponse biologique ». Ainsi, les « anti TNF-alpha » (étanercept, infliximab) ont montré leur efficacité et peuvent être une alternative intéressante. Ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires comme une réaction douloureuse au point d'injection (surtout au début du traitement), des maux de tête et un risque accru d'infections (respiratoires, urinaires, etc).

Quels sont les risques du traitement ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires indésirables, à court ou à long terme.

Les corticoïdes sont très efficaces, mais leur administration prolongée est responsable d'effets secondaires chez beaucoup de malades : le traitement doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et ne doit jamais être interrompu subitement. Parmi les effets secon-

daires, on trouve une hypertension des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une déminéralisation des os (ostéoporose), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et commencent à s'estomper quand les doses diminuent.

Les immunosuppresseurs, quant à eux, ont un effet sur l'ensemble des défenses immunitaires, et pas uniquement sur les auto-anticorps. Ils peuvent donc entraîner des effets secondaires tels qu'un risque accru d'infection.

Toutefois, il est important de noter que le médecin évalue précisément les besoins du malade pour adapter les doses à chaque cas et limiter au mieux les effets indésirables. De plus, la prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers (prise de sang, suivi ophtalmologique) permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme.

Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

L'atteinte respiratoire est l'atteinte la plus dangereuse de la maladie. Pour permettre au malade de mieux respirer, plusieurs mesures doivent être mises en place.

Tout d'abord, des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons destinée à « drainer » les sécrétions bronchiques, sont recommandées. Elles sont réalisées au début par un kinésithérapeute mais le malade et sa famille peuvent apprendre à les pratiquer. Elles permettent de dégager les voies respiratoires et d'améliorer la ventilation.

Lorsque les difficultés respiratoires sont trop importantes, il est nécessaire d'instaurer une ventilation mécanique (ou assistée), au moins pendant le sommeil. Une ventilation non invasive (VNI) est utilisée en premier lieu : elle consiste à insuffler de l'air par l'intermédiaire d'embouts placés dans les narines, ou par un masque nasal. La durée de ventilation peut être partielle (la nuit, quelques heures dans la journée) ou totale (24 heures sur 24).

Dans les formes sévères de la maladie, lorsque les différents modes de VNI ne sont plus assez efficaces, une trachéotomie peut être réalisée (*figure 4*). Il s'agit d'une ouverture faite dans la trachée par chirurgie, au niveau du cou, permettant de faire passer un tube (canule) qui, relié au respirateur, assurera l'assistance respiratoire.

Les infections respiratoires sont fréquentes et favorisées par le traitement qui affaiblit le système immunitaire. Comme elles peuvent avoir des conséquences lourdes, une surveillance étroite s'impose et la prise d'antibiotiques est parfois nécessaire.

Une autre option thérapeutique est la pose de « stents » (ou endoprothèses) qui rigidifient la trachée de l'intérieur.

Par ailleurs, une intervention chirurgicale est parfois réalisée chez les patients souffrant de troubles cardiaques sévères (notamment pour changer les valves cardiaques endommagées).

Enfin, la déformation du nez incite quelquefois le malade à demander une intervention à visée esthétique. Celle-ci est particulièrement délicate étant donnée la fragilité du cartilage restant et elle est la plupart du temps déconseillée.

1 – cordes vocales et trachée

2 - cartilage thyroïde

3 - cartilage cricoïde

4 – cartilages de la trachée

5 – ballon de fixation de la canule (tube)

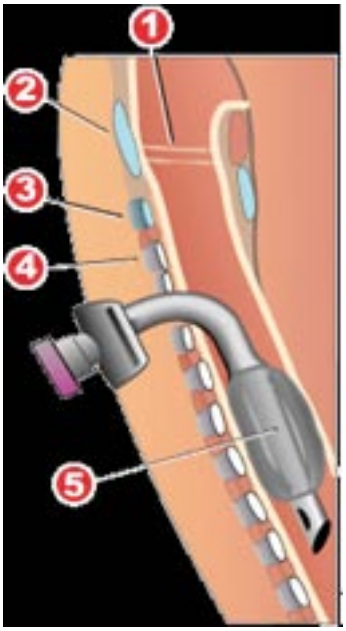


Figure 4
Trachéotomie
(http://en.wikipedia.org/wiki/Tracheotomy)

Quels bénéfices attendre du traitement ?

L'efficacité du traitement est difficile à prévoir et dépend de chaque malade. De plus l'évaluation de l'efficacité des médicaments est très délicate en raison de la rareté de la maladie, de la diversité de ses manifestations et du caractère fluctuant et peu prévisible de son évolution.

Cependant une prise en charge thérapeutique adaptée et précoce permet de limiter l'ampleur des épisodes inflammatoires et de contrôler les symptômes en période de crise.

La PCA reste néanmoins une maladie évolutive qu'on ne peut pas guérir et qui entraîne souvent des handicaps (perte de l'audition, problèmes respiratoires).

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Compte tenu des effets secondaires possibles des médicaments, il faut parfois modifier certaines habitudes et notamment suivre un régime (peu salé et pauvre en calories) en raison des corticoïdes qui entraînent souvent une prise de poids importante.

Dans les cas où une trachéotomie s'impose, l'adaptation du malade et de son entourage peut nécessiter du temps. En effet, cette opération est impressionnante, puisqu'il s'agit d'ouvrir un véritable « trou » dans la gorge. Le malade aura notamment des difficultés à avaler (surtout les premiers jours) et à parler. Pour parler, il faut interrompre la sortie d'air avec un bouchon spécial et cela nécessite un apprentissage, au même titre que les règles d'hygiène à respecter. Sur le plan psychologique, la trachéotomie est souvent mal vécue, le regard des autres étant parfois difficile à supporter. Le port d'un foulard ou d'un col montant peut toutefois rendre l'ouverture plus discrète.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Un soutien psychologique peut être souhaitable car la PCA a des retentissements importants sur la vie quotidienne (douleurs, nuisances esthétiques, diminution de l'autonomie…). Ces contraintes liées à la maladie sont souvent source d'angoisse et de dépression, tant pour le malade que pour ses proches. De plus, la multiplication des examens, la chronicité de la ma-

ladie, la nécessité de suivre un traitement pendant des années et la limitation des activités physiques, peuvent être à l'origine d'anxiété et de difficultés psychiques et relationnelles. Dans ces cas, le soutien d'un psychologue peut aider à faire face à la maladie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Certaines règles de vie s'imposent d'elles-mêmes. Il est fortement recommandé de ne pas fumer car cela peut entre autres accroître les troubles cardio-vasculaires et la fragilité de la trachée et des poumons. Il faut également faire attention à ne pas être en surpoids pour soulager les douleurs articulaires mais aussi pour améliorer l'état général.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de la PCA se fait dans des services de médecine interne spécialisés dans les maladies auto-immunes. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

En plus du suivi médical imposé par le traitement, des examens fréquents sont recommandés afin de surveiller l'évolution de la maladie et d'adapter la prise en charge (surtout au niveau de la fonction respiratoire). La réalisation d'une échocardiographie (échographie permettant d'observer en direct le fonctionnement du cœur) et de tests fonctionnels respiratoires est souhaitable tous les deux ans.

Il faut également être attentif à la survenue d'une surdité brutale ou d'une atteinte trachéale ou bronchique (se traduisant par une toux, des douleurs au niveau de la gorge, une voix enrouée ou des difficultés respiratoires) qui doivent amener à consulter rapidement.

En fonction des organes touchés, le médecin pourra organiser un suivi pluridisciplinaire, en faisant intervenir si besoin un ophtalmologue, un pneumologue, un hématologue, un néphrologue...

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Le diagnostic de PCA doit impérativement être signalé à l'équipe soignante, surtout si une anesthésie doit être envisagée. En effet, la PCA peut s'associer à des difficultés d'intubation (insertion dans la trachée d'un tube introduit par le nez ou la bouche et permettant d'insuffler de l'air) et/ou d'extubation (retrait du tube) lors d'une anesthésie générale, du fait de la fragilité de la trachée. Dans le cas où une anesthésie générale ne peut pas être évitée, des précautions particulières s'imposent donc pour ne pas risquer d'aggraver l'inflammation et de déclencher une complication respiratoire.

Il faut également signaler le traitement en cours (nature des médicaments et doses) afin d'éviter les interactions médicamenteuses et les surdosages.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, et on ne peut pas non plus prévoir la sévérité de l'inflammation, l'efficacité du traitement ou l'évolution des différentes atteintes.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La polychondrite atrophiante est une maladie évolutive entraînant divers handicaps et parfois des complications graves. Les formes mineures sont rares et la plupart des personnes atteintes sont sujettes à des crises douloureuses auxquelles viennent s'ajouter les effets secondaires des traitements. Le traitement par corticoïdes, suivi sur une longue durée, peut en effet altérer notablement la qualité de vie.

Les déformations du nez et des oreilles ayant un impact esthétique non négligeable peuvent aussi être difficiles à accepter.

En cas de trachéotomie définitive, des difficultés supplémentaires d'adaptation et d'acceptation sont à prendre compte, pouvant influer sur le mode de vie et l'état psychologique.

Ainsi, pour certains malades, il est difficile de conserver un emploi, en raison de la fatigue et des absences répétées. Les répercussions sur la vie familiale et socio-professionnelle peuvent donc être importantes et il n'est pas toujours facile d'expliquer aux autres sa maladie, surtout lorsqu'elle ne se « voit » pas.

Cependant le pronostic de la PCA s'est amélioré au cours des dernières années, grâce à l'apparition de nouveaux traitements (notamment les biothérapies) et à une prise en charge précoce et mieux adaptée. Au moment des crises, la prise de doses élevées de cortisone permet de limiter considérablement les douleurs et l'inflammation. Le traitement prolongé permet par la suite d'assurer le confort quotidien, voire de restaurer l'audition en cas de surdité brutale et de raréfier les crises. Par ailleurs, certains malades bénéficient de longues périodes de rémission entre les crises, leur permettant de vivre une vie normale.

PCA et grossesse

La maladie pouvant atteindre des femmes jeunes, la question de la possibilité d'une grossesse se pose. Il est important d'en discuter avec son médecin, qui pourra évaluer les risques pour la femme et son éventuel bébé et les risques d'aggravation de la maladie dus à une grossesse. Dans certains cas, une contraception devra être mise en route pendant un certain temps, notamment en cas de prise de certains immunosuppresseurs qui sont dangereux pour le fœtus et sont donc incompatibles avec une grossesse. Dans d'autres cas, une grossesse sera possible tout en continuant le traitement sous contrôle médical régulier.

Il est donc recommandé de discuter avec son médecin de tout désir de grossesse et de l'informer si on est enceinte, puisque la grossesse nécessite un suivi particulier, assuré par des équipes pluridisciplinaires expertes.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches en cours s'intéressent surtout aux causes et à l'évolution de cette maladie, de même qu'à l'amélioration de sa prise en charge. Les chercheurs essaient notamment de déterminer quelles sont les molécules du cartilage préférentiellement visées par les auto-anticorps, dans le but de mieux cibler les traitements. Des essais thérapeutiques sont réalisés régulièrement sur des patients afin de déterminer les médicaments ou associations

de médicaments les plus efficaces.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Comme pour d'autres maladies qui peuvent atteindre plusieurs organes (maladies systémiques), les personnes atteintes de formes graves ou compliquées de polychondrite atrophiante peuvent dans certains cas bénéficier de l'exonération du ticket modérateur qui correspond au remboursement à 100 % des dépenses dues à la maladie. Il faut en discuter avec le médecin qui en fera la demande le cas échéant.

Certains malades ont par ailleurs la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 % de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Jean-Louis Pasquali

Centre de référence des maladies auto-immunes rares
CHU Hôpital Civil - Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Association Française Contre la Polychondrite Atrophiante

Association Francophone Contre la Polychondrite Chronique Atrophiante

La rétinite pigmentaire

Rod-cone dystrophie
Retinitis pigmentosa

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la rétinite pigmentaire. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la rétinite pigmentaire ?

La rétinite pigmentaire (RP) est une maladie génétique dégénérative de l'œil qui se caractérise par une perte progressive et graduelle de la vision évoluant généralement vers la cécité. La RP est encore appelée *rod-cone* dystrophie ou *retinitis pigmentosa*, synonymes dérivés de son nom en anglais.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment donné) est de 1 sur 3 500 personnes.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique. Elle peut débuter à n'importe quel âge avec une fréquence d'apparition plus grande entre 10 et 30 ans.

A quoi est-elle due ?

La RP est une maladie génétique due à l'altération (mutation) de gènes impliqués dans le fonctionnement et la régulation des cellules de la rétine, les photorécepteurs, indispensables pour la vision.

Dans la moitié des cas, la personne atteinte est la première à l'être dans la famille. On dit alors que son cas est sporadique. Dans ce cas la maladie est la conséquence d'un « accident génétique », mais cette altération (mutation) d'un gène, survenue inopinément, est transmissible à la descendance. Dans l'autre moitié des cas, la RP est dite « familiale », car au moins deux personnes de la même famille sont atteintes. Dans tous les cas, la transmission se fait selon plusieurs modes : autosomique dominant, autosomique récessif, transmission

liée à l'X (voir chapitre « Aspects génétiques »).

Les gènes responsables sont très nombreux, plus de 39 à ce jour. L'altération de certains gènes est plus fréquente. Dans les formes autosomiques dominantes, la mutation de la *rhodopsine* (*RHO*) se retrouve dans un cas sur quatre tandis qu'une mutation du gène *retinitis pigmentosa 1* (*RP1*) est présente dans 6 à 8 % des cas. *Retinitis pigmentosa GTPase regulator* (*RPGR*) est le gène majeur des formes dont la transmission est liée au chromosome X (voir chapitre « Aspects génétiques »).

Quelles en sont les manifestations ?

La RP débute généralement par des problèmes de vue lorsque l'intensité de la lumière diminue (héméralopie). Des difficultés d'adaptation à l'obscurité sont fréquentes, par exemple lors du passage d'une pièce très éclairée vers une pièce sombre.

Puis progressivement, le champ visuel se rétrécit avec l'impossibilité de voir les choses en haut, en bas ou sur les côtés, donnant une impression de « vision en tunnel » : cela correspond à une réduction de la vision périphérique. Cette atteinte est bilatérale, les deux yeux sont affectés. La vie quotidienne s'en ressent progressivement : présence d'une certaine maladresse, difficultés à conduire de nuit, parfois aussi de jour faute d'avoir une vision globale de la route, percussion fréquente d'objets au cours de la marche...

Des troubles dans la vision des couleurs, plus particulièrement le bleu et jaune, sont souvent présents (dyschromatopsie). Parfois, une sensibilité accentuée à une forte intensité lumineuse (photophobie) peut apparaître plus tard.

La vision centrale est généralement conservée jusqu'à des stades tardifs de la maladie. Sa diminution se manifeste d'abord par des difficultés à réaliser des activités minutieuses ou à lire puis, progressivement l'acuité visuelle diminue et aboutit généralement à la cécité. Dans certains cas d'autres problèmes oculaires peuvent s'ajouter à la RP, tel qu'un œdème maculaire, et entraîner une baisse de la vision centrale avant le rétrécissement majeur du champ visuel.

D'autres problèmes oculaires apparaissent plus fréquemment chez les personnes atteintes de RP que dans la population générale tel que la myopie dans les formes de transmission liée à l'X (mauvaise vision de loin) ou un astigmatisme important survenant souvent dans les formes précoces et sévères (vision brouillée déformée). La cataracte, qui est une opacification du cristallin perturbant progressivement la vision, est également une complication fréquente de la RP.

Pour les formes héréditaires, il semblerait qu'il existe une relation entre le mode de transmission de la RP et la sévérité de la maladie. Les formes de transmission autosomique dominante sont généralement les formes les moins sévères, l'évolution de la maladie étant plus lente, la vision centrale est préservée plus longtemps. De plus, dans ces formes, les manifestations de la RP varient d'un individu à l'autre (pénétrance variable). Les formes de transmission autosomique récessive débutent généralement plutôt avant 20 ans et les formes liées à l'X sont les formes les plus sévères, avec un début plus précoce.

Il existe une maladie appelée la *cone-rod* dystrophie qui est parfois comprise sous le terme de RP. Cette maladie ne présente pas les mêmes manifestations que la RP : la vision centrale est perdue en premier, ensuite la vision périphérique.

La RP peut être associée à d'autres manifestations et fait alors partie de syndromes (ensemble de manifestations physiques) différents et très variés. Le terme de RP est parfois

utilisé au pluriel ou associé par extension à celui de rétinopathie pigmentaire pour désigner ce groupe hétérogène de maladies génétiques ayant en commun la présence d'une RP. Dans les plus fréquentes, on retrouve le syndrome de Usher dans lequel la RP est associée à une surdité présente dès la naissance. Le syndrome de Bardet Biedl associe en plus de la RP, une obésité, une déficience intellectuelle, la présence de doigts surnuméraires (polydactylie) et des malformations génitales et rénales. Ces syndromes ont en commun la présence d'une RP mais sont des maladies différentes de la RP « isolée » ou parfois dite non-syndromique.

Comment expliquer les symptômes ?

La rétine est un tissu situé au fond de l'oeil dans lequel se forment les images. Elle se divise en deux parties : la rétine nerveuse constituée de plusieurs millions de cellules, les photorécepteurs qui fixent la lumière, et une couche plus mince, l'épithélium pigmentaire. Les photorécepteurs se divisent en deux types de cellules, les cônes et les bâtonnets (*cone* et *rod* en anglais, respectivement). Les cônes fonctionnent à la lumière du jour et permettent à notre œil de distinguer les détails et de percevoir les couleurs. La partie centrale de la rétine ou fovéa est spécialisée dans cette perception des détails et est presque exclusivement constituée de cônes, tandis que tout le reste de la rétine, y compris la macula, est largement dominé par les bâtonnets. Ces derniers interviennent lorsque la lumière diminue ou dans des conditions de faible illumination. La vision périphérique quant à elle est médiée par les cônes en pleine lumière, et par les bâtonnets dans la pénombre.

Dans la RP, la capacité de la rétine à répondre à la lumière est affectée. Cette altération est due à la destruction progressive des bâtonnets puis des cônes, ce qui a pour conséquence l'apparition progressive de petits dépôts pigmentés dans la rétine donnant ainsi le nom à la maladie, et de zones non vues dans le champ visuel appelées scotomes. La fusion des scotomes périphériques explique cette impression de vision « en tunnel ».

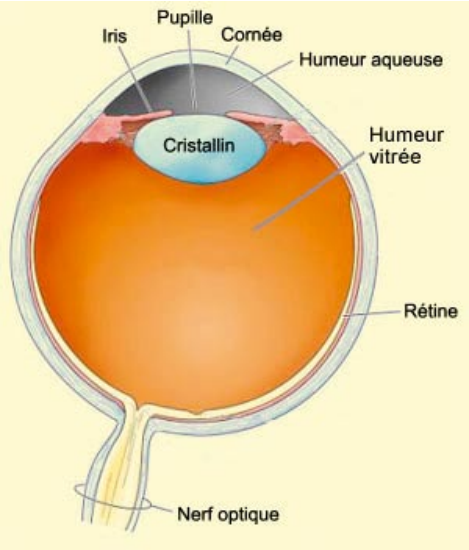


Figure 1 : Schéma de l'œil.
(http://www.lecerveau.mcgill.ca)

Quelle est son évolution ?

L'évolution de la RP est variable d'une personne à l'autre mais elle est généralement assez lente et s'étend sur plusieurs dizaines d'années. Malgré une évolution continue, elle peut donner une impression d'une alternance de longues phases de stagnation, suivies de phases de dégradation rapide. Parfois, les personnes atteintes de RP peuvent garder une petite partie du champ visuel jusqu'à un âge avancé et certaines formes peu sévères ou d'apparition tardive n'aboutissent pas nécessairement à la cécité complète.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la rétinite pigmentaire ?

La plupart du temps, le diagnostic est établi lors d'un bilan ophtalmologique effectué suite à des problèmes de vision nocturne, un accident par défaut de vision périphérique, ou une baisse d'acuité visuelle. Des examens complémentaires confirmeront le diagnostic. L'électrorétinogramme (ERG) permet d'explorer l'activité de la rétine au cours d'une stimulation lumineuse et met en évidence le dysfonctionnement des bâtonnets et des cônes. La réalisation d'un ERG ne nécessite pas d'hospitalisation, il est indolore mais se fait parfois sous anesthésie locale. L'examen du fond de l'œil avec une petite lampe (ophtalmoscope), après avoir dilaté la pupille avec un collyre aproprié, mettra en évidence la présence des dépôts pigmentés (scotomes) dans la partie atteinte. Un examen du champ visuel, central et périphérique, sera réalisé grâce au périmètre de Goldman et permettra d'évaluer le handicap visuel.

D'autres examens complémentaires peuvent éventuellement être réalisés mais ne sont pas obligatoires pour le diagnostic de la RP : l'electrooculogramme (EOG) explore l'activité des cellules de la rétine. Le test d'adaptométrie mesure la capacité de l'œil à s'adapter à l'obscurité. Les Potentiels Evoqués Visuels (PEV) explorent, quant à eux, l'activité du nerf optique et des voies visuelles (fibres nerveuses qui transmettent l'information de la rétine au cerveau). Enfin, une angiographie fluorescéinique peut être prescrite et permet de prendre des photos du fond de l'œil : un colorant, la fluorescéine, est injecté dans la veine du bras et quelques secondes après, arrive au niveau du fond de l'œil qui est alors observé.

Lorsque le diagnostic de RP est posé, le médecin recherchera si d'autres anomalies sont présentes afin d'écarter tout autre maladie dont la RP est l'une des manifestations cliniques, comme le syndrome de Usher par exemple.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Dans certains cas, la RP peut se manifester dès la naissance ou quelques mois après, et pourrait être confondue avec l'amaurose congénitale de Leber. De plus, des anomalies génétiques communes sont présentes dans les deux maladies. Elle peut également être confondue avec des anomalies stationnaires du fonctionnement de la rétine ou bien encore des dystrophies des cônes (ou *cones dystrophies*), maladies se caractérisant uniquement par une atteinte des cônes de la rétine. La RP peut être confondue avec la choroidérémie, maladie se manifestant également par une réduction progressive du champ visuel et des tâches pigmentées dans le fond de l'œil. Elle peut être confondue avec les cécités nocturnes congénitales dites stationnaires dans lesquelles la perte de vision se limite à la vision nocturne. Enfin, certaines infections ou inflammations de l'œil ainsi que des intoxications médicamenteuses peuvent donner les mêmes manifestations oculaires que la RP.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Un test génétique est réalisable chez les membres de la famille d'une personne atteinte d'une forme familiale de RP mais uniquement lorsque l'anomalie génétique (mutation) a été identifiée chez la personne atteinte. Il consiste à rechercher chez les apparentés à risque (parents, enfants, frères et sœurs de malade) l'anomalie génétique à partir d'une prise de

sang, avant même l'apparition de tout symptôme. Ainsi, c'est une étude de biologie moléculaire qui peut répondre à cette question, en recherchant directement la mutation dans le gène impliqué. Cependant ce diagnostic prédictif ou pré-symptomatique ne doit se faire qu'en respectant un certain nombre de principes, du fait de ses implications psychologiques. Ces tests ne peuvent être réalisés que dans le cadre de consultations spécialisées, pluridisciplinaires, regroupant des généticiens et des psychologues. Les délais entre la première consultation et le prélèvement pour les analyses génétiques doivent permettre au demandeur du test de pouvoir éventuellement renoncer à connaître son statut. Ce délai, dans certains cas, peut atteindre plusieurs mois. Aucun test diagnostique n'est réalisé lors de la première consultation. Le candidat au test doit être majeur et autonome ; il doit signer une fiche de consentement éclairé c'est-à-dire donner son accord après avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le déroulement du test, ses conséquences et les alternatives possibles. Les résultats sont confidentiels et ne sont rendus qu'au seul intéressé. Toutes ces précautions sont prises afin que les personnes à risque aient le temps de réfléchir. Un suivi psychologique est proposé après le rendu du test et ceci quelque soit le résultat puisque des conséquences indésirables sont possibles parfois même en cas de résultat favorable. Il est parfois souhaitable de faire le diagnostic précoce de la maladie pour permettre une prise en charge et une surveillance appropriées.

Si l'anomalie génétique n'est pas identifiée, un électrorétinogramme (ERG) peut être réalisé pour dépister une RP chez les autres membres de la famille d'une personne atteinte de RP. En effet, celui-ci peut mettre en évidence des anomalies du fonctionnement (fonctionnelles) des cônes et des bâtonnets avant l'apparition de symptômes.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La RP se transmet selon des modes très variés (hétérogénéité génétique), le risque de transmission aux enfants est différent selon chaque type d'hérédité. Environ 15-20 % des RP familiales sont de type autosomique dominant, 20-25 % de type autosomique récessif et 10-15 % sont liées à l'X. Enfin, des mutations de l'ADN mitochondrial sont également retrouvées dans certains cas de RP.

Transmission de type autosomique dominante (*figure 2*)

Lorsque la maladie est dite autosomique dominante, cela signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Une personne atteinte a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants à chaque grossesse, quel que soit leur sexe : un seul exemplaire du gène muté, transmis soit par la mère soit par le père, entraîne l'apparition de la maladie.

Transmission de type autosomique récessive (*figure 3*)

Lorsque la maladie est dite autosomique récessive, seuls les enfants ayant reçu le gène altéré (gène muté) à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses de deux exemplaires du gène muté (elles sont dites homozygotes, quand les gènes mutés sont identiques ou hétérozygotes composites, quand les deux gènes mutés sont différents) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Dans ce cas les parents sont des porteurs sains, ils ne présentent pas les signes de la maladie. Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et sœurs dans une même famille. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de un sur quatre.

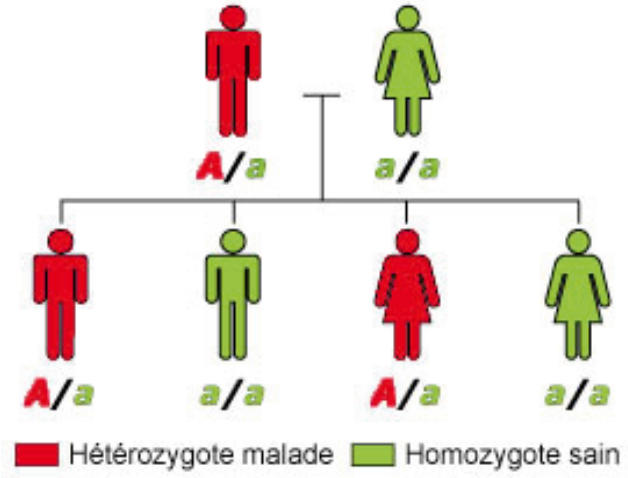


Figure 2
Transmission autosomique dominante
Un des parents possède une copie muté du gène (A) et est atteint de la maladie, tout comme son enfant A/a. A chaque grossesse, le risque qu'un enfant d'une personne A/a soit malade est de 50 %.
Les enfants a/a ne sont pas malades et ne peuvent pas transmettre la maladie (ils portent deux copies normales du gène a/a).
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/1-AD/AD-1.png)

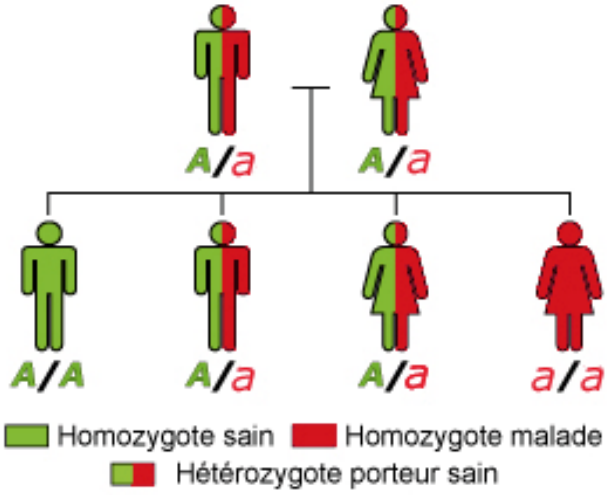


Figure 3
Transmission autosomique récessive
Les deux parents portent une copie du gène muté (a) et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de rétinite pigmentaire (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.
L'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère, ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png)

Transmission récessive liée à l'X (*figure 4*)

Lorsque la maladie est dite récessive liée au chromosome X, cela signifie qu'elle touche essentiellement les personnes du sexe masculin. La femme porteuse d'un gène altéré situé sur un de ses deux chromosomes X n'a habituellement aucune manifestation de la maladie ; le gène non altéré situé sur le second chromosome X vient compenser ce défaut. En revanche, un enfant de sexe masculin qui a ce même défaut sur le seul chromosome X qu'il possède (et qu'il a hérité de sa mère), développera la maladie. Une femme hétérozygote (ou conductrice) pourra donner naissance une fois sur deux à un garçon malade ; si aucune de ses filles n'est malade mais une sur deux peut être en revanche conductrice comme sa mère et pourra avoir des fils atteints.

Un homme malade n'aura que des enfants indemnes. Cependant, toutes ses filles sont obligatoirement conductrices puisqu'elles reçoivent de leur père son chromosome X porteur du gène défectueux. En revanche, tous ses garçons héritant du chromosome Y, non impliqué dans la maladie, sont indemnes.

Si le père est atteint de RP et la mère est conductrice : toutes les filles auront donc obligatoirement un chromosome X muté, celui provenant du père. Celles qui auront reçu deux exemplaires du chromosome muté seront malades. Tous les garçons auront un risque sur deux d'être atteints en recevant le chromosome X muté de leur mère hétérozygote.

En cas de mutation nouvellement apparue chez l'enfant atteint (néomutation), certaines mères d'enfant malade ne sont pas conductrices ; le risque ne concernera plus tard que les fils à naître des filles de ce dernier.

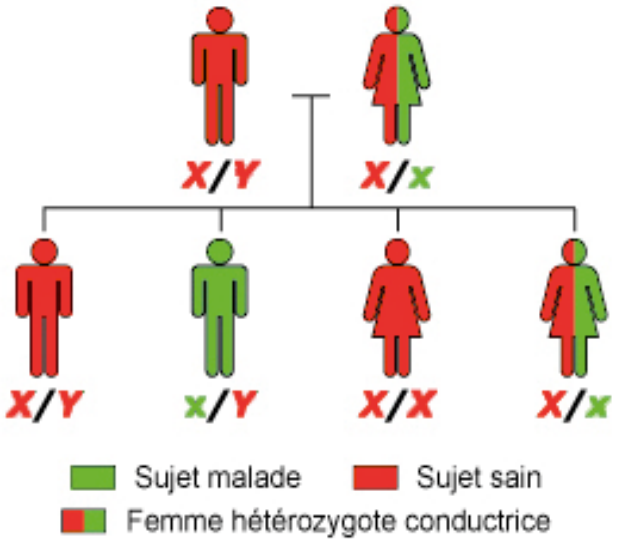


Figure 4
Transmission liée à l'X
A chaque grossesse, le risque :
- qu'un garçon soit malade est de 50 %
- qu'une fille soit malade est de 50 %. Les filles sont moins sévèrement atteintes que les garçons.
(Orphaschool. Transmission des maladies génétiques. http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Transmission.html)

Autres modes de transmission beaucoup plus rares

- Beaucoup plus rarement, l'anomalie génétique peut être d'origine mitochondriale. Dans ce cas, les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quel que soit leur sexe mais les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.

- Enfin, également dans de très rares cas, la RP est liée à une disomie uniparentale : le malade a deux chromosomes provenant d'un même parent, au lieu d'en avoir un d'origine maternelle et un d'origine paternelle. Dans la RP, l'enfant reçoit deux chromosomes identiques (copie l'un de l'autre et portant le gène muté), d'un seul de ses parent (isodisomie uniparentale). Ce mode de transmission reste exceptionnel.

Dans tous les cas, il est fortement conseillé de prendre un rendez vous en consultation de génétique (dans un centre de génétique médicale) pour une évaluation précise du risque et pour recevoir les explications appropriées avant tout désir de grossesse.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique sur des cellules fabriquées par le fœtus. Les deux techniques utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales. L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait sous anesthésie locale à l'aide d'une seringue. Cet examen est proposé vers la 15e semaine de grossesse.

Le prélèvement des villosités choriales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 11e semaine de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Si une mutation spécifique de la RP est mise en évidence par le diagnostic prénatal, il reste cependant très difficile de prédire l'âge d'apparition et la vitesse de progression de la RP. En effet, les manifestations de la maladie sont très variables, même entre les personnes porteuses de la même mutation de gène.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Si un membre de la famille est atteint, il y a un risque pour que d'autres le soient aussi, même s'il s'agit d'un cas isolé. Dans ce dernier cas, la mutation est par la suite, transmissible à la descendance. C'est pourquoi il est important de prévenir les autres membres de la famille une fois le diagnostic posé, pour qu'ils puissent, s'ils le souhaitent, se faire examiner.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir de la RP.

Quelques précautions peuvent ralentir la progression de la maladie. Le port de verres protecteurs et filtrants adaptés, protégeant de la luminosité et des rayons ultraviolets est recommandé. Leur but est surtout de diminuer la sensation d'éblouissement, tout comme le port d'un chapeau à visière. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne).

Un apport en vitamine A et E pourrait ralentir l'altération des cellules impliquées, les cônes et les bâtonnets. Cet effet bénéfique reste encore très discuté par la communauté médicale et scientifique. Si ce traitement est proposé, un dosage régulier des triglycérides, des enzymes du foie et du rétinol plasmatique est réalisé par simple prise de sang. De plus, la vitamine A est source de malformation chez le fœtus, sa prescription chez les femmes en âge d'avoir des enfants doit être plus particulièrement surveillée.

En cas de cataracte, une intervention chirurgicale est conseillée. Cette opération n'est pas différente de celle réalisée chez les personnes qui ne sont pas atteintes de RP.

Quelles sont les autres modalités de traitement pour cette maladie ?

Malgré l'absence de traitements curatifs, diverses aides « basse vision » peuvent être proposées lorsque la vision centrale est atteinte. En effet, la vision peut souvent être améliorée par des appareils spéciaux. Il s'agit d'aides optiques comme des lunettes grossissantes, des loupes, des télescopes ou d'aides non-optiques qui consistent en un ensemble d'articles susceptibles de faciliter les activités de la vie quotidienne : livres et revues à gros caractères, cartes à jouer à gros numéros, cadrans de téléphone et calculatrices à gros caractères, montres parlantes par exemple. Enfin des aides électroniques comme des systèmes de télévision en circuit fermé avec appareils grossissants et dispositifs de lecture informatisés intégrés sont utiles dans certaines circonstances.

Comment se faire suivre ?

Le suivi est fait par un médecin ophtalmologiste. Il est aussi recommandé de rencontrer un médecin généticien connaissant les maladies oculaires. Ce médecin va pouvoir expliquer aux parents le mode de transmission de la maladie et les risques encourus par les membres de la famille et les options qui s'offrent à eux.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Dans la RP, la perte de la vision est progressive, la personne atteinte doit donc adapter ses habitudes quotidiennes en fonction de ses capacités visuelles. L'altération des capacités visuelles peut avoir un retentissement important sur la vie des enfants atteints de RP, en particulier sur leur scolarité qui ne peut, parfois, se poursuivre en milieu scolaire ordinaire. L'orientation professionnelle devra également être adaptée aux capacités visuelles. La RP est généralement incompatible avec la conduite automobile.

Une prise en charge psychologique est très utile afin d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle et d'apprendre à vivre avec une maladie progressive qui peut aboutir à la cécité.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Actuellement, les chercheurs visent à localiser tous les gènes responsables de la RP et à

mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les manifestations de la maladie afin d'en améliorer le traitement. Plusieurs pistes thérapeutiques font également l'objet de nombreux travaux : thérapie génique, facteurs neutrophiques, cellules souches, rétine artificielle, restauration des fonctions visuelles par greffe de cellules rétiniennes et traitements pharmacologiques. Cependant, ces approches restent à ce jour encore loin des applications thérapeutiques pour le traitement de la RP.

Où obtenir des informations complémentaires ?

En contactant les associations de malades consacrées aux malvoyants et aux maladies de la rétine. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), de même que les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité atteint ou dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est également sous le contrôle de la Maison Départementale des personnes handicapées.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur José-Alain Sahel

Centre de référence des dystrophies rétiniennes héréditaires
Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Docteur Christian Hamel

Centre de référence des affections sensorielles génétiques
Service d'ophtalmologie
Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

Retina France

RETINA FRANCE

Fédération Nationale des Déficients Visuels

FNDV

Association Nationale des Parents d'Enfants Aveugles

SOS Rétinite

Information et Recherche sur la Retinite Pigmentaire

IRRP

La sarcoïdose

Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la sarcoïdose Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la sarcoïdose ?

La sarcoïdose est une maladie de cause inconnue qui peut toucher plusieurs organes, en particulier les poumons et les ganglions lymphatiques. Elle est caractérisée par la formation d'amas de cellules, appelés « granulomes sarcoïdiens », jouant un rôle dans l'inflammation. Ces amas se forment principalement dans les poumons, mais ils peuvent toucher n'importe quel organe, et notamment les articulations, la peau, les yeux, le cœur, le système nerveux, les reins...

Dans la plupart des cas, le nombre d'organes touchés est compris entre 2 et 4. Les granulomes n'entraînent parfois aucun signe, mais il peut y avoir des manifestations très variables d'un malade à l'autre. La sarcoïdose est aussi appelée maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la sarcoïdose (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population à un moment donné) est comprise entre 1 cas pour 5000 et 1 cas pour 20 000. Les estimations ne sont pas toujours précises car de nombreuses personnes atteintes ne présentent pas de symptômes.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La sarcoïdose peut toucher tout le monde, quels que soient le sexe et l'origine géographique.

Cependant, elle apparaît préférentiellement chez les adultes entre 25 et 45 ans (bien qu'elle puisse aussi toucher les enfants et les personnes âgées). Elle est très rare avant 15 ans et exceptionnelle avant 4 ans. Elle est également rare après 70 ans.

A quoi est-elle due ?

La cause exacte de la sarcoïdose n'est pas connue. Cependant, les chercheurs pensent qu'il pourrait s'agir d'une réaction excessive du système de défense de l'organisme (système immunitaire) contre un élément étranger (comme une substance environnementale) ou un agent infectieux (comme une bactérie). Les personnes développant une sarcoïdose pourraient être particulièrement sensibles à cet élément extérieur, contrairement au reste de la population. Ainsi, chez les personnes atteintes, le système immunitaire pourrait se dérégler, réagissant de façon exagérée et provoquant des zones d'inflammation qui se traduisent par l'accumulation anormale de cellules (granulomes).

En revanche, on ne sait pas encore précisément ce qui dérègle le système immunitaire des personnes qui développent une sarcoïdose. Il y a probablement des facteurs génétiques qui rendent certaines personnes plus susceptibles que d'autres à développer la maladie.

Est-elle contagieuse ?

Non, la sarcoïdose n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la sarcoïdose sont très diverses. Le signe le plus fréquent est une toux, persistant plus de 15 jours. La maladie peut aussi se révéler par des lésions de la peau, des troubles visuels ou une rougeur de l'œil, ou encore par une augmentation du volume des ganglions (*voir plus loin*). Les symptômes généraux comme la fatigue, la fièvre, ou une perte de poids sont très fréquents (un tiers des malades) et peuvent même être les seuls signes de la maladie.

La sarcoïdose peut ne concerner qu'un seul organe ou être diffuse (on parle alors d'atteinte systémique). Le plus souvent, la sarcoïdose se limite à quelques organes (entre 2 et 4 en moyenne). Dans certains cas, la maladie est découverte tout à fait par hasard (à l'occasion d'une radiographie du thorax, par exemple) car elle ne s'accompagne d'aucune manifestation.

Les localisations énumérées ci-dessous ne sont pas toutes présentes chez un malade donné.

Atteinte des poumons

Les poumons sont touchés par la maladie dans 90 % des cas. Cependant, seul un tiers des personnes concernées présente des symptômes tels qu'une toux sèche persistante, un essoufflement (dyspnée) et une gêne ou une douleur à la poitrine.

Dans 5 à 10 % des cas, la maladie peut évoluer vers la formation de « cicatrices » dans les poumons, qui peuvent être la source d'une gêne respiratoire persistante. On parle alors de fibrose pulmonaire.

De façon très exceptionnelle, on peut aussi observer une hypertension pulmonaire, qui correspond à une élévation de la pression sanguine dans l'artère pulmonaire (vaisseau qui transporte le sang du cœur vers les poumons pour que les globules rouges se chargent en oxygéne). Cela entraîne des problèmes cardiaques potentiellement graves et contribue à limiter les capacités physiques.

Atteinte des ganglions

Environ un tiers des personnes atteintes de sarcoïdose présente une augmentation du

volume des ganglions, surtout ceux du thorax, mais aussi ceux du cou, des aisselles, ceux situés derrière les clavicules et les ganglions inguinaux (situés dans l'aine). Dans le thorax, cette augmentation de volume se voit généralement sur une radiographie. Elle est indolore et ne donne habituellement aucune gêne.

Atteinte de la peau (cutanée)

L'atteinte de la peau survient dans 15 à 25 % des cas. La nature des lésions cutanées varie beaucoup d'un malade à l'autre. Chez certaines personnes, surtout des jeunes femmes, la maladie débute par un érythème noueux. Il s'agit de petites boules (nodules), de couleur rouge sombre, extrêmement douloureuses, qui touchent surtout les jambes et peuvent s'accompagner d'un gonflement des articulations (chevilles, genoux...). Ces boules peuvent être nombreuses (jusqu'à 20 par jambe) et évoluer par poussées successives. Elles régressent spontanément en 8 à 12 semaines environ dans la plupart des cas. La présence d'un érythème noueux est un signe de très bon pronostic, la maladie s'atténuant en 18 à 24 mois dans la plupart des cas, ainsi que le montre la radiographie du thorax.

Figure 1
Erythème noueux sur la jambe d'une personne atteinte de sarcoïdose (http://www.emedicine.com/DERM/topic381.htm)

Lorsqu'un malade présente un érythème noueux associé à une augmentation de volume des ganglions thoraciques, on parle de syndrome de Löfgren.

Les autres manifestations cutanées sont diverses et peuvent inclure des taches ou des plaques en relief (*figure 2*), de taille et de couleur variables (jaunâtre, violacée, rouge ou brune), souvent localisées sur le visage. Un changement de couleur des cicatrices (qui peuvent devenir rouges et douloureuses) ou encore des boules (nodules) indolores apparaissant sur le visage ou le tronc sont également des signes fréquents.

Figure 2
Exemples de lésions cutanées pouvant apparaître en cas de sarcoïdose (http://www.emedicine.com/DERM/topic381.htm)

Une lésion caractéristique de la sarcoïdose, appelée « *lupus pernio* », apparaît parfois : elle est caractérisée par des plaques indolores bleu violacé siégeant au niveau du nez, des joues, des oreilles, des doigts et sur le dos des mains. Le *lupus pernio* touche plus souvent les femmes et les personnes à peau noire et peut causer un préjudice esthétique important.

Atteinte de l'œil (oculaire)

L'atteinte de l'œil est relativement fréquente, puisqu'elle touche 10 à 25 % des personnes atteintes de sarcoïdose. Toutes les parties de l'œil peuvent être affectées. L'atteinte oculaire peut n'entraîner aucun symptôme, mais elle peut aussi être à l'origine de douleurs, brûlures ou démangeaisons, ainsi que d'une rougeur, d'un larmoiement ou au contraire d'une sécheresse oculaire.

L'inflammation d'une partie de l'œil appelée uvée (uvéite) est souvent à l'origine de rougeurs, d'une sensibilité excessive à la lumière (photophobie) et d'une vision floue. L'uvéite peut de plus s'associer à de la fièvre, à un gonflement des glandes salivaires (qui deviennent douloureuses) et/ou à une paralysie faciale (impossibilité de faire des mimiques, de sourire, une moitié ou tout le visage étant figé(e)). On parle alors du syndrome d'Heerfordt. Même si elles n'entraînent pas toujours de symptômes gênants, les uvéites doivent être surveillées car elles peuvent entraîner des complications graves (comme une perte de la vision).

Dans certains cas rares, la rétine (membrane qui tapisse le fond de l'œil et sur laquelle sont « projetées » les images) ou le nerf optique (qui transmet les informations visuelles de l'œil au cerveau) sont le siège d'une inflammation. Ces atteintes peuvent être graves et peuvent provoquer une baisse rapide de la vision en l'absence d'un traitement adéquat. Elles nécessitent donc une prise en charge urgente.

Atteinte des articulations, des muscles et des os

Les douleurs articulaires (arthralgies) sont fréquentes. Elles sont dues à l'inflammation des articulations (arthrite). Les articulations les plus touchées sont les genoux, les chevilles, les coudes et les poignets. Ces douleurs peuvent concerner une ou plusieurs articulations en même temps, de manière symétrique, et accompagnent souvent l'érythème noueux. Très rarement, la sarcoïdose peut entraîner des douleurs musculaires (myalgies) ou une faiblesse musculaire.

Dans quelques cas (1 à 2 %), la sarcoïdose peut atteindre les os, surtout au niveau des mains et des pieds, provoquant des douleurs, une déformation progressive des doigts et une destruction progressive du bout des phalanges.

Atteinte du cœur (cardiaque)

L'atteinte du cœur (5 % des cas environ) est souvent découverte lors d'un bilan ou du suivi médical des personnes atteintes de sarcoïdose, car elle entraîne rarement des symptômes. C'est toutefois une des localisations les plus graves car elle s'accompagne, de façon exceptionnelle, d'un risque de mort subite (crise cardiaque). Les principales manifestations sont des palpitations (troubles du rythme cardiaque), un essoufflement lors des efforts, des douleurs thoraciques ou des malaises (vertiges, pertes de connaissance). En cas d'atteinte cardiaque sévère, les jambes peuvent être anormalement gonflées (œdème).

Atteinte du foie et de la rate

L'atteinte du foie est relativement fréquente (20 % des cas) mais n'entraîne pas systématiquement de symptômes. Environ 10 % des malades ont une augmentation du volume du foie (hépatomégalie), qui peut entraîner une sensation de gêne dans l'abdomen, ou des douleurs du côté droit sous les côtes. Une coloration jaunâtre des yeux et de la peau (ictère

ou jaunisse), ainsi que des démangeaisons peuvent alors survenir. Une dégradation de l'état général du malade est possible (amaigrissement, fatigue).

Une augmentation du volume de la rate (organe situé en haut à gauche de l'abdomen) ou splénomégalie est également possible, ce qui entraîne éventuellement des douleurs ou une sensation de pression.

Atteinte du systéme nerveux (neurologique)

L'atteinte neurologique est assez rare (moins de 10 % des malades) et peut toucher les nerfs (système nerveux périphérique), le cerveau et la moelle épinière (système nerveux central) ainsi que les membranes qui les enveloppent (méninges). C'est une complication grave de la maladie.

Les symptômes sont très variables. Une augmentation excessive de la sensation de soif (polydipsie) peut apparaître, associée à une augmentation de la quantité d'urine (polyurie).

Des troubles des fonctions cognitives (mémoire, concentration, attention) ainsi que des maux de tête, des troubles de la vision, des troubles psychiques (dépression, confusion, sautes d'humeur...) ou encore des convulsions peuvent survenir.

Lorsque les nerfs et la moelle épinière (qui conduisent les « ordres » du cerveau vers les muscles) sont atteints, le malade peut ressentir un engourdissement ou des picotements dans un membre, des douleurs, une faiblesse voire une paralysie...Des troubles de la régulation de la température, de la pression sanguine, du fonctionnement de la vessie et du tube digestif, de la sudation (système nerveux autonome) sont rares mais peuvent exister.

Assez fréquemment, les nerfs crâniens, qui assurent, entre autres fonctions, les mouvements de la langue, du visage, ou encore la vision, sont touchés par la sarcoïdose. Le nerf le plus souvent touché est le nerf facial, ce qui entraîne une paralysie faciale. Cette dernière donne au visage un aspect asymétrique (une moitié du visage est affaissée ou figée). Le nerf optique peut également être touché avec risque de diminution de la vue.

Des signes d'hypertension intra-crânienne (augmentation de la pression à l'intérieur du crâne, comme si le cerveau était dans un étau) peuvent apparaître : maux de tête intenses, durables, dont l'intensité augmente lorsque la personne tousse, fait un effort ou vomit.

Certains malades souffrent également de bourdonnements d'oreille (acouphènes).

Enfin, lorsque les parties du cerveau qui contrôlent la production d'hormones sexuelles sont touchées, cela peut entraîner un arrêt des menstruations chez les femmes ou une impuissance chez les hommes.

Augmentation du taux de calcium dans le sang

Dans 5 % des cas environ, la sarcoïdose est à l'origine d'une augmentation du taux de calcium dans le sang (hypercalcémie). Celle-ci peut entraîner une fatigue importante et des nausées, mais elle peut également passer inaperçue. Cette augmentation du taux de calcium est favorisée par les expositions au soleil et la consommation excessive de produits laitiers, qu'il faut donc consommer modérément.

Autres atteintes

Il existe une multitude d'autres manifestations possibles, notamment l'atteinte des reins qui peut entraîner la perte de la fonction rénale (insuffisance rénale), empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme (les reins produisent l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès, et de façon générale toutes les substances dont l'organisme n'a pas besoin). La formation de « cailloux » (calculs) dans les voies urinaires est également pos-

sible. Ils peuvent être sources de douleurs ou d'une augmentation du volume des urines.

L'inflammation du nez et des sinus (sinusite) est également une conséquence possible de la maladie, provoquant dans 2 % des cas un écoulement nasal ou des saignements de nez (épistaxis), une sensation de nez « bouché », la formation de croûtes et/ou une perte de l'odorat.

Quelle est son évolution ?

La sarcoïdose est une maladie qui disparaît spontanément dans 50 % des cas en moins de 3 ans. De manière générale, elle disparaît en moins de 5 ans, mais dans 15 % des cas environ, elle persiste et/ou des rechutes surviennent avec des complications graves. Elle peut parfois durer de 5 à 15 ans, et exceptionnellement plus de 15 ans.

La complication la plus fréquente et la plus sévère est la fibrose pulmonaire, qui se caractérise par la formation de cicatrices au niveau des poumons. Ces cicatrices, dues à l'inflammation prolongée, réduisent la capacité des poumons à se dilater et donc à enrichir le sang en oxygène et rendent la respiration difficile. La fibrose pulmonaire est à l'origine de la majorité des décès dus à la sarcoïdose, même si ceux-ci restent rares. L'atteinte cardiaque peut également mettre la vie en danger. Cependant, les formes très sévères ne représentent que 0,5 à 5 % de la totalité des cas de sarcoïdose. D'une manière générale, l'espérance de vie est normale si la prise en charge est précoce et adaptée.

Par ailleurs, pour une raison encore inconnue, le lymphome (cancer du système lymphatique, système faisant partie des défenses de notre organisme) est plus fréquent chez les personnes atteintes de sarcoïdose que dans la population générale.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de sarcoïdose ?

Les médecins évoquent le diagnostic de sarcoïdose à partir des symptômes que présente le malade et grâce à une radiographie du thorax. Chez la grande majorité des personnes atteintes de sarcoïdose, la radiographie montre la présence d'images en grains de mil (points) diffus dans les poumons ou de ganglions gonflés dans la cage thoracique (*figure 3*). La sarcoïdose est d'ailleurs souvent découverte alors que la personne passe une radiographie thoracique pour une toute autre raison.

Le diagnostic peut être confirmé par une biopsie (prélèvement d'un petit échantillon de tissu touché), qui mettra en évidence la présence de granulomes caractéristiques. La biopsie peut se faire au niveau de la peau, des glandes salivaires, des poumons (par endoscopie bronchique, *voir plus loin*), ou des ganglions lymphatiques…

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

En cas de sarcoïdose, différents examens sont pratiqués pour déterminer quels sont les organes touchés. Il est en effet important de contrôler régulièrement la fonction des différents organes (poumons, cœurs, reins, yeux…) même s'il n'y a aucun symptôme. Cela permet de détecter les lésions de façon précoce et d'assurer ainsi un suivi médical adapté.

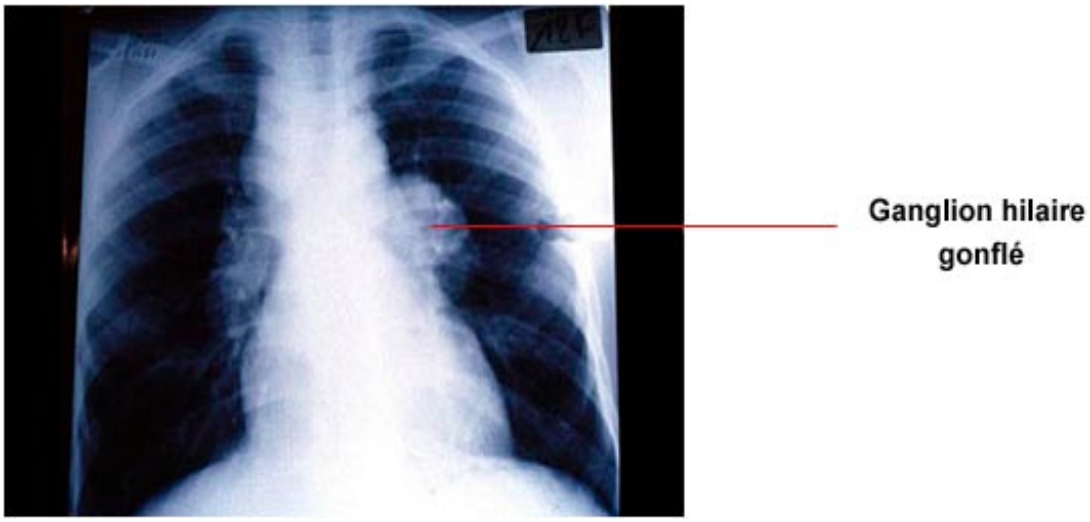


Figure 3
L'augmentation du volume des ganglions thoraciques (hilaires), caractéristique de la sarcoïdose, est révélée à la radiographie.
(http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items/item_124.htm)

Scanner

Un scanner peut être nécessaire pour visualiser des ganglions ou des lésions invisibles à la radiographie standard, et évaluer plus précisément l'état des poumons.

Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les EFR permettent d'évaluer la capacité respiratoire du malade, c'est-à-dire le fonctionnement de ses poumons. C'est un examen essentiel : il est indolore et dure environ trente minutes. Il consiste à expirer l'air par la bouche dans un embout qui mesure différents paramètres (volume et débit d'air expiré...).

Le médecin peut, en répétant régulièrement cet examen, apprécier l'efficacité des traitements qui sont prescrits et suivre ainsi l'évolution de la maladie.

Bronchoscopie / endoscopie bronchique

Cet examen, effectué sous anesthésie locale ou générale, permet d'observer l'état des bronches et/ou de faire des prélèvements. Le médecin introduit dans les bronches un tube flexible muni d'une caméra (fibroscope) par le nez. Cet examen est indolore et bref, même s'il n'est pas très agréable.

Analyses de sang et d'urine

Des analyses de sang sont faites régulièrement pour évaluer le fonctionnement de différents organes (dont le foie, les reins...). Dans deux tiers des cas, elles montrent l'augmentation d'une substance appelée « enzyme de conversion de l'angiotensine », qui varie au cours de la maladie et aide le médecin à suivre l'évolution.

La concentration de calcium dans le sang est élevée dans 5 % à 10 % des cas, surtout l'été en raison d'une hypersensibilité à la vitamine D liée à la sarcoïdose et à la plus forte exposition au soleil.

Des analyses d'urine peuvent aussi être effectuées, la quantité de calcium éliminée dans les urines recueillies pendant 24 heures pouvant augmenter (hypercalciurie). Le fonctionnement des reins peut aussi être évalué grâce à ces analyses.

Examen ophtalmologique

La qualité de la vision et l'examen des yeux doivent être régulièrement évalués par un ophtalmologiste, même en l'absence de symptômes.

Electrocardiogramme / Echographie cardiaque

L'électrocardiogramme doit être systématiquement contrôlé. Il permet d'enregistrer l'activité du cœur à l'aide d'électrodes posées sur les poignets, les chevilles et le thorax. Il est réalisé très facilement en quelques minutes, soit en position allongée, soit lors d'un effort sur un tapis roulant ou un vélo d'appartement (épreuve d'effort). Il est indispensable dans le suivi de la sarcoïdose et il doit être effectué une fois par an.

L'échographie du cœur (ou échocardiographie) est proposée dans certains cas. Elle permet d'évaluer l'importance d'une éventuelle atteinte cardiaque.

Enfin, le holter-ECG qui permet d'enregistrer le rythme cardiaque sur 24 heures peut être également indiqué dans certains cas.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Oui, la sarcoïdose peut être confondue avec d'autres maladies et le médecin évoquera différentes possibilités selon la combinaisons des symptômes, qui sont très variables selon les cas. Parmi les maladies pouvant ressembler à la sarcoïdose on trouve la tuberculose (maladie pulmonaire), la bérylliose pulmonaire (observée à la suite de l'inhalation de béryllium, utilisé dans l'industrie) et un grand nombre d'affections qui peuvent être évoquées par le médecin selon les manifestations cliniques. Les examens décrits ci-dessus, dont les biopsies, permettent de faire la différence.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'y a pas de dépistage possible de la sarcoïdose avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La sarcoïdose n'est pas une maladie héréditaire à proprement parler. Il est toutefois probable que certains gènes prédisposent à la sarcoïdose, c'est-à-dire que les personnes possédant ces gènes sont plus susceptibles que les autres de développer la maladie. Ainsi, dans 4 % des cas, la maladie survient chez deux membres de la même famille, génétiquement « prédisposés ». Cependant, cette maladie n'est en aucun cas transmise directement des parents aux enfants. Les frères et sœurs d'une personne atteinte présentent toutefois un risque plus élevé que la population générale de souffrir d'une sarcoïdose.

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels en sont les risques et les bénéfices ?

Il existe de nombreux médicaments qui permettent de contrôler parfaitement la maladie. Cependant, ces médicaments ne traitent pas la cause, qui est inconnue, et ne permettent donc pas de guérir. Le traitement permet de supprimer les symptômes et d'empêcher l'apparition de la fibrose pulmonaire, mais il ne raccourcit pas la durée de la maladie.

Cela étant, le traitement n'est pas systématiquement nécessaire, puisque 30 à 70 % des malades guérissent spontanément au bout de deux ou trois ans. Pour ces derniers, il est très improbable que la maladie réapparaisse.

C'est surtout en cas d'atteinte du cœur, du cerveau, des reins ou des yeux, ou en cas d'atteinte sévère des poumons qu'il est indispensable de suivre un traitement pour contrôler la maladie et limiter les complications. La durée et l'intensité du traitement dépendent évidemment de la sévérité de la maladie.

Corticoïdes

Le traitement à base de corticoïdes (anti-inflammatoires dits « stéroïdiens » comme la prednisone) est le principal traitement de la sarcoïdose. Il est utilisé en cas d'atteinte des poumons gênante ou persistante, mais aussi en cas d'atteinte cardiaque, neurologique, rénale, ou ophtalmique grave. Le traitement est donné pour 12 mois, voire plus, les doses étant progressivement diminuées. Le but est d'éviter la réapparition de la maladie après l'arrêt des corticoïdes.

En cas d'inflammation de l'œil (uvéite), des collyres à base de corticoïdes sont parfois utilisés. Des crèmes ou pommades contenant des corticoïdes peuvent aussi être appliquées sur les lésions de la peau.

Le traitement corticoïde est efficace quel que soit l'organe atteint. Il permet de diminuer la formation et l'augmentation de volume des granulomes et donc d'améliorer ou de préserver le fonctionnement de l'organe touché.

Les corticoïdes peuvent entraîner divers effets indésirables : le traitement doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et ne doit jamais être interrompu subitement. Parmi les effets secondaires d'un traitement prolongé, on trouve des troubles du sommeil, une prise de poids, une hypertension artérielle, une déminéralisation des os (ostéoporose), une perte de la masse musculaire, des troubles hormonaux et de la peau (acné), des ecchymoses (bleus), des troubles digestifs, l'apparition d'une cataracte (l'œil devient opaque et la vue baisse) et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie ne sont pas définitifs et commencent à s'estomper quand les doses diminuent. La prévention et/ou la correction d'une éventuelle ostéoporose nécessite des précautions particulières dans la sarcoïdose en raison des troubles du métabolisme du calcium liés à cette maladie.

Il arrive que le traitement par corticoïdes ne soit pas efficace. Dans ces cas, d'autres médicaments peuvent être utilisés.

Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs, puissants médicaments destinés à soulager l'inflammation, sont uniquement réservés aux malades chez qui les corticoïdes ne sont pas efficaces, sont contre-indiqués, entraînent des effets secondaires inacceptables, ou chez qui la maladie

réapparaît dès que les doses diminuent. Cependant, les immunosuppresseurs, qui agissent sur l'ensemble du système de défense de l'organisme, ne sont pas des médicaments anodins et peuvent également entraîner des effets indésirables.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec les corticoïdes dont le dosage est alors diminué.

Le méthotrexate est l'immunosuppresseur le plus fréquemment utilisé, à la fois pour les manifestations pulmonaires de la maladie et pour les symptômes cutanés, ophtalmiques, neurologiques et cardiaques. Le méthotrexate peut donner des nausées et un mauvais goût dans la bouche, entraîner une chute des cheveux et la formation de lésions et d'aphtes buccaux (ce qui est toutefois très rare aux doses faibles préconisées). L'usage prolongé de méthotrexate augmente le risque d'infection et peut endommager le foie. Une surveillance régulière est donc nécessaire. Par ailleurs, très rarement, le méthotrexate peut endommager les poumons, ce qui provoque une toux sèche, généralement accompagnée de fièvre et de difficultés respiratoires, qui oblige parfois à cesser le traitement. La plupart des complications du méthotrexate surviennent ou sont exacerbées en cas de consommation d'alcool, même occasionnelle. Il est donc fortement déconseillé de boire de l'alcool. Par ailleurs, le méthotrexate est toxique pour le fœtus et une grossesse doit être absolument évitée.

L'azathioprine est un autre immunosuppresseur efficace, dont les effets indésirables sont similaires à ceux du méthotrexate.

Le cyclophosphamide est utilisé dans quelques cas rares, exclusivement dans les formes neurologiques et cardiaques. En effet, il peut entraîner de graves effets secondaires (diminution du nombre de globules rouges ou blancs, saignements de la vessie, stérilité).

Enfin, de nouveaux médicaments sont parfois proposés pour traiter les formes de sarcoïdose très sévères résistant aux autres traitements. Il s'agit de « modificateurs de la réponse biologique » (dont l'infliximab). Bien que très efficace, l'infliximab peut entraîner des effets secondaires potentiellement graves, et il n'est prescrit que dans des cas très particuliers. Outre des réactions de type « allergique » à l'endroit où le médicament est injecté, les effets indésirables comprennent notamment des infections sévères, ainsi que nausées, diarrhées, maux de tête, fatigue, bouffées de chaleur, fièvre, démangeaisons...

En règle générale, les immunosuppresseurs sont incompatibles avec une grossesse tout au long du traitement mais parfois aussi après l'arrêt pendant une durée variable. De même chez les hommes, selon les cas, il peut être recommandé de ne pas faire d'enfant pendant la durée du traitement.

Antipaludéens

Ce sont des médicaments habituellement utilisés pour le traitement du paludisme (maladie tropicale). L'hydroxychloroquine peut être très efficace sur les lésions cutanées peu sévères et isolées. A long terme, ce médicament peut provoquer des troubles digestifs et être toxique pour la rétine (trouble de la vision des couleurs), d'où la nécessité d'un suivi ophtalmologique régulier, tous les 6 mois.

Dans de rares cas, lorsque les corticoïdes sont inefficaces ou mal tolérés, les antipaludéens peuvent être employés sur une longue période (plus d'un an).

Si la liste des effets secondaires peut paraître impressionnante, il est important de noter que le choix d'un traitement repose sur une évaluation précise des besoins du malade par le médecin, qui pèse consciencieusement le pour (amélioration de l'état du patient) et le contre (effets indésirables). La prescription de tels médicaments s'accompagne nécessai-

rement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises) et d'avoir confiance en ses choix.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Lorsque la toux est gênante et qu'un traitement général par corticoïdes n'est pas nécessaire, des corticoïdes « inhalés » peut s'avérer suffisants.

Par ailleurs, de multiples médicaments, destinés à améliorer la fonction d'un organe (cœur, reins, cerveau…), peuvent être proposés selon les cas. En cas d'atteinte du cœur par exemple, des médicaments contre les troubles du rythme, permettant de réguler les battements cardiaques, peuvent être recommandés. Dans des situations exceptionnelles, la pose d'un stimulateur cardiaque (ou *pace-maker*), qui commande les contractions du cœur, peut être nécessaire.

En cas de troubles hormonaux, des traitements adaptés peuvent permettre de restaurer l'équilibre hormonal.

En cas d'atteinte sévère des poumons rendant la respiration difficile, il est parfois nécessaire de mettre en place une oxygénothérapie (l'apport d'un supplément d'oxygène).

Enfin, chez certains malades souffrant d'une détérioration irréversible des poumons, du foie ou encore du cœur, des greffes d'organes ont été exceptionnellement réalisées. Elles ne concernent que les malades en stade avancé de sarcoïdose pour qui aucun médicament n'est efficace.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Dans la majorité des cas, le malade guérit au bout de quelques mois, avec ou sans traitement. Cependant, un soutien psychologique peut être nécessaire lorsque la sarcoïdose donne des signes difficiles à supporter, en particulier une fatigue très profonde ainsi que des symptômes altérant l'image corporelle (lésions cutanées au visage, notamment, ou prise de poids due aux corticoïdes). Détresse psychologique et dépression peuvent parfois survenir si le malade n'est pas soutenu. De plus, le fait de souffrir d'une maladie rare, durant plusieurs mois voire plusieurs années et de suivre des traitements longs et générateurs d'effets indésirables, peut être source d'anxiété. Un soutien psychologique peut donc être utile, si le besoin se fait sentir, pour aider le malade et sa famille à faire face à la maladie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Quelques mesures diététiques simples sont nécessaires lors de tout traitement au long cours par les corticoïdes, pour éviter de grossir et pour garder la meilleure hygiène de vie possible.

Il est ainsi conseillé de suivre un régime riche en protéines (viandes, poissons, œufs…) et pauvre en sel, en sucre et en graisses.

Il est également conseillé d'éviter l'exposition solaire et de se protéger les yeux du soleil et des lumières vives par le port de lunettes teintées.

Enfin, il va de soi que le tabagisme est fortement déconseillé, puisqu'il aggrave fortement l'état des poumons.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de la sarcoïdose est assuré au niveau des consultations spécialisées de pneumologie et de médecine interne, dont les coordonnées se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Même si aucun traitement n'est prescrit, une surveillance régulière est nécessaire avec un examen médical tous les 3 à 6 mois jusqu'à la guérison. Selon les cas, un bilan complet (radiographie du thorax, EFR, électrocardiogramme, examen ophtalmologique et dosages sanguins et urinaires) est effectué tous les 6 à 12 mois pour surveiller l'évolution de la maladie et s'assurer de l'efficacité des traitements.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est important de signaler au personnel soignant que le malade est atteint de sarcoïdose et de dire quels sont les organes atteints. Il est également nécessaire de préciser quel est le traitement en cours et à quelles doses, afin d'éviter les associations de médicaments incompatibles ou les surdosages éventuels. Ces informations sont primordiales si une anesthésie générale doit être effectuée.

Peut-on prévenir la sarcoïdose ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la sarcoïdose sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Au cours de la sarcoïdose, y compris lorsqu'il n'y a pas de manifestations apparentes, les personnes atteintes ressentent fréquemment fatigue et « manque d'énergie ». Dans la grande majorité des cas, la maladie permet néanmoins le maintien d'une activité quotidienne et professionnelle normales. Chez les personnes souffrant d'une forme grave et/ou invalidante de la maladie, le retentissement sur la vie quotidienne est toutefois non négligeable. Les lésions cutanées, surtout lorsqu'elles touchent le visage, sont source de gêne et d'une altération de l'image de soi. Les difficultés respiratoires peuvent contraindre le malade à limiter ses sorties et ses activités. Par conséquent, il n'est pas rare que la sarcoïdose induise un état dépressif, au cours duquel le malade s'isole, ce qui retentit sur son entourage. Rappelons toutefois que les formes de sarcoïdose où la diminution de la capacité respiratoire et l'atteinte cardiaque sont trop sévères pour permettre une activité professionnelle, sont rares.

La sarcoïdose est très rare chez les enfants de moins de 15 ans, mais lorsqu'elle survient, les enfants et adolescents atteints doivent poursuivre une scolarité normale, moyennant éventuellement l'aménagement de leurs horaires.

Grossesse

La sarcoïdose survenant chez des femmes jeunes, la question de la possibilité d'une grossesse se pose. Il est *a priori* possible de mener à bien une grossesse normale, mais il est important d'en discuter préalablement avec son médecin, pour évaluer les risques à la fois

pour la mère et pour le futur bébé et pour déterminer le meilleur moment compte tenu des contrôles nécessaires et des traitements. En cas d'atteinte sévère du cœur ou des poumons, le médecin peut déconseiller une grossesse de peur de voir l'état de la mère s'aggraver.

Rappelons que certains médicaments (notamment les immunosuppresseurs) sont dangereux pour le fœtus et sont donc incompatibles avec une grossesse. Une contraception devra dans ces cas être mise en place le temps du traitement. Dans d'autres cas, une grossesse sera possible tout en continuant le traitement sous contrôle médical régulier.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

De nombreux projets de recherche ont actuellement pour objectif d'identifier les causes de la sarcoïdose et les facteurs déclenchant la maladie, ainsi que les mécanismes immunitaires impliqués dans sa survenue.

L'appréciation de l'efficacité des différents médicaments dans les formes graves de la sarcoïdose fait également l'objet de nombreuses recherches, ainsi que la mise au point de nouveaux traitements. Ainsi, certains médicaments prometteurs, comme les inhibiteurs du TNF-alpha (infliximab, par exemple) doivent être évalués à grande échelle pour confirmer leur efficacité.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant une association de malades consacrée à cette maladie. Vous trouverez les coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Service**s au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Prestations sociales en France

En France, en cas de sarcoïdose sévère entraînant des difficultés respiratoires et/ou une atteinte cardiaque, et seulement dans ces conditions, la maladie peut être reconnue comme une affection de longue durée (ALD). Cela donne droit à l'exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire au remboursement intégral (à 100 %) des frais médicaux inhérents à cette maladie (médicaments, analyses médicales, examens radiologiques et éventuellement hospitalisation) par la sécurité sociale.

En fonction de leur état, les malades peuvent bénéficier de certaines prestations de compensation du handicap. En cas d'atteinte grave, ils ont notamment la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées, majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus dans certains cas.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Dominique Valeyre

Consultation de pneumologie
Service de pneumologie
Hôpital Avicenne, Bobigny

Sarcoïdose Infos
Association Loi 1901

La sclérodermie

Sclérodermie localisée systémique
Syndrome de CREST

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la sclérodermie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la sclérodermie ?

La sclérodermie est une maladie caractérisée avant tout par le durcissement de la peau (*sclero* signifie dur en grec, et *dermis*, peau). Il existe plusieurs formes de sclérodermie : soit la maladie ne touche que certains endroits de la peau (elle est localisée), soit elle n'est pas circonscrite et atteint également les organes internes, comme le tube digestif, le cœur, les poumons, les reins, les muscles, etc, qui subissent un durcissement similaire à celui de la peau. Dans ce cas on parle de sclérodermie généralisée ou systémique, qui est une maladie chronique pouvant avoir des conséquences graves.

Il existe donc d'importantes variations dans le degré de sévérité et dans la vitesse d'évolution de la maladie.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment précis) de la maladie varie selon les études entre 1 cas sur 1300 personnes à 1 cas sur 5000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

Cette affection touche essentiellement les femmes (4 femmes pour 1 homme environ), et se déclare généralement entre 40 et 50 ans. La sclérodermie peut se manifester exceptionnellement chez l'enfant. Elle touche *a priori* toutes les populations, mais elle est plus fréquente chez les personnes exposées à certains produits chimiques industriels ou chez les mineurs.

A quoi est-elle due ? Comment expliquer les symptômes ?

La sclérodermie est une maladie du tissu conjonctif, qui est le tissu assurant la cohésion et le soutien des éléments d'un organe ou des organes entre eux.

Plus précisément, la sclérodermie est caractérisée par un dépôt excessif de collagène, ensemble de fibres résistantes constituant en quelque sorte l'armature du tissu conjonctif. Le collagène est présent naturellement dans la peau, les tendons, les os, la paroi des vaisseaux... C'est également le collagène qui, entre autres, forme les cicatrices qui réparent la peau (tissu « cicatriciel »). En cas de sclérodermie, le collagène est produit en excès et s'amasse dans la peau et les différents organes. On parle alors de fibrose, en référence à l'aspect fibreux et rigide que confère l'excès de collagène aux organes touchés, dont la peau. La fibrose peut également épaissir la paroi de certains vaisseaux à tel point qu'elle finit par les obstruer et empêcher le sang de circuler. Ce sont notamment ces lésions qui risquent de menacer les organes internes (cœur, reins...) en les privant partiellement de l'oxygène et des nutriments normalement apportés par le sang.

On ne connaît pas les causes exactes de la sclérodermie, mais il s'agit d'une maladie auto-immune, ce qui signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus...), se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent.

Cette réaction auto-immune conduit à une inflammation du tissu conjonctif, qui réagit en produisant beaucoup de collagène. Cependant, on ne sait pas ce qui déclenche la réaction auto-immune aboutissant à la fibrose. Il semblerait que la maladie se déclare parfois suite à un choc émotionnel. Dans certains cas, la sclérodermie est associée à l'exposition à certaines substances chimiques (silice, solvants, métaux lourds, hydrocarbures...). Lorsqu'elle est liée à une exposition à la silice, elle est considérée comme une maladie professionnelle.

Est-elle contagieuse ?

Non, la sclérodermie n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la sclérodermie diffèrent beaucoup d'une personne à l'autre. Il existe plusieurs formes de la maladie : une forme « localisée », touchant uniquement la peau, et une forme généralisée (systémique), affectant non seulement la peau, mais aussi certains organes internes. De manière générale, les symptômes les plus courants de la sclérodermie sont un phénomène de Raynaud (trouble de la circulation sanguine au niveau des doigts, voir plus loin), un durcissement de la peau des doigts (sclérodactylie) et du visage. La sévérité de la maladie dépend de l'ampleur de l'atteinte et des organes touchés (cœur, poumons, reins, système digestif...).

La sclérodermie cutanée localisée

C'est la forme la moins grave de la maladie. L'atteinte est limitée à la peau. La sclérodermie localisée peut se développer en plaques (Morphées) ou en larges bandes (sclérodermie linéaire).

La maladie débute par l'apparition de zones (plaques ou bandes) de peau dure et sèche, sur les mains, les bras, le visage, ou les jambes...

Les « Morphées » se caractérisent par l'apparition de plaques rondes ou ovales sur la peau pouvant siéger n'importe où sur le corps. Elles sont de taille variable, souvent blanches, « nacrées », et entourées d'un halo de couleur rouge violacée (*figure 1*). La peau est plus ou moins durcie, ne se plisse pas facilement et semble adhérer aux muscles sous-jacents. Les poils (ou cheveux) situés sur la plaque disparaissent, la sensibilité est diminuée. Certains malades présentent plutôt de nombreuses taches brillantes, assez petites, sur le cou et le

décolleté (sclérodermie en gouttes).

Figure 1
Exemple de tache caractéristique de la sclérodermie en plaques. Le centre de la tache est blanc nacré, brillant et dur et est entouré par un halo rose typique.
(http://www.atlas-dermato.org/atlas/sclerodfin.htm)

La sclérodermie en bandes (linéaire) se manifeste quant à elle par des bandes de peau épaissie et dure, surtout au niveau du visage (souvent sur le front et le cuir chevelu), du thorax, des bras et des jambes. La peau durcie ne peut pas être pincée. Les lésions ont parfois une forme caractéristique allongée et creusée en « coup de sabre ». Dans certains cas, la maladie s'étend plus profondément jusqu'aux muscles (voire jusqu'aux os) situés juste sous la bande de peau durcie. Ceci peut entraîner des complications, et notamment des troubles de la croissance ou une diminution du volume des muscles du membre atteint (atrophie musculaire), des problèmes pour effectuer certains mouvements ou encore l'augmentation de volume de l'os sur toute la longueur du membre atteint. La sclérodermie en bandes atteint surtout les enfants.

Généralement, dans la sclérodermie localisée, le durcissement de la peau cesse dans les deux ans suivant le début de la maladie, et les lésions ne s'étendent pas à d'autres parties du corps. Cependant, la maladie peut parfois durer plusieurs années, et certaines plaques peuvent devenir plus marquées (foncées ou claires) même après la fin de l'inflammation.

La sclérodermie systémique

Cette forme de la maladie se manifeste en premier lieu par une atteinte cutanée des mains (et occasionnellement des avant-bras, des pieds et du visage).

L'atteinte des mains se traduit le plus souvent par un phénomène de Raynaud, qui peut apparaître jusqu'à dix ans avant les autres manifestations de la maladie. Le phénomène de Raynaud se caractérise par la succession d'une pâleur, d'un bleuissement et d'un engourdissement des doigts, suivis d'une rougeur intense et douloureuse, déclenchée par le froid ou par le stress (*figure 2*). Il est dû à une mauvaise circulation du sang dans les vaisseaux des doigts qui se resserrent (spasme vasculaire) et ne laissent plus passer le sang. Ces épisodes peuvent durer de quelques minutes à quelques heures. Cependant, les mains peuvent rester en permanence froides, blanches ou bleues, spécialement lors d'une exposition au froid. Le phénomène de Raynaud atteint le plus souvent les deux mains de manière symétrique, mais il peut aussi toucher les pieds, le nez, la langue et les oreilles. Il concerne 95 % des malades atteints de sclérodermie systémique.

Figure 2
Au cours du phénomène de Raynaud, le majeur est ici pâle en raison des spasmes vasculaires.
(http://www.images.cri-net.com/display_img.asp?rubrique=scleroderm&img_nbr=15)

Par ailleurs, la peau des doigts (et parfois des orteils) apparaît tendue, donnant un aspect « en saucisses » (*figure 3*). La peau des doigts devient sèche, fine et rugueuse au toucher : on parle de sclérodactylie, littéralement « durcissement des doigts ». Peu à peu, les poils et les plis disparaissent et toute la zone affectée prend un aspect luisant. Les ongles diminuent de taille, se recourbent et finissent parfois par disparaître alors que les doigts prennent une forme effilée et pointue. Ils deviennent difficiles à étendre ou à plier et ont tendance à rester recourbés. Les plaies cicatrisent difficilement. Des ulcérations peuvent apparaître au bout des doigts.

Figure 3
Aspect boudiné des doigts en cas de sclérodactylie.
(http://www.images.cri-net.com/display_img.asp?rubrique=scleroderm&img_nbr=19)

Parallèlement, le visage prend un aspect de masque. En effet, la peau du front devient lisse, cireuse, les plis s'effacent, les expressions sont figées. Après un certain temps, le nez et les lèvres s'amincissent. Du fait de la sécheresse cutanée, de petits plis se forment sur la peau autour des lèvres, qui deviennent plus fines. Il devient difficile d'ouvrir grand la bouche.

La maladie évolue généralement assez rapidement, selon l'une des deux formes principales : la sclérodermie systémique limitée (le CREST) ou la sclérodermie systémique diffuse.

Sclérodermie systémique limitée ou CREST

Cette forme particulière de sclérodermie, aussi appelée syndrome CREST, correspond à une atteinte des mains accompagnée d'autres signes caractéristiques. En effet, les initiales CREST désignent cinq symptômes souvent présents dans cette forme de sclérodermie : la calcinose, le phénomène de Raynaud, le dysfonctionnement œsophagien, la sclérodactylie et la télangiectasie. Ces cinq signes ne sont pas forcément tous présents.

- La calcinose se caractérise par la formation de petits dépôts de calcium blanchâtres (dépôts calciques) sous la peau. On les trouve le plus souvent au niveau des doigts, des coudes et des genoux, mais ils peuvent apparaître n'importe où dans le corps. Ils peuvent n'être visibles qu'à la radiographie, mais peuvent également grossir et se sentir ou se voir sous la peau. Les dépôts calciques peuvent être source d'inflammation, rendant la zone concernée enflée, rouge et douloureuse. Dans certains cas les dépôts s'infectent, notamment lorsqu'ils percent la peau (et laissent s'échapper une substance blanchâtre), ce qui cause un ulcère

persistant. On ne connaît pas la cause de la formation de la calcinose.

- Le phénomène de Raynaud apparaît souvent plusieurs années avant les autres symptômes. Les « crises » peuvent durer de quelques minutes à quelques heures et ont tendance à s'aggraver avec le temps.

- Le dysfonctionnement œsophagien survient lorsque la sclérodermie affecte l'œsophage, le conduit qui transporte les aliments de la bouche à l'estomac. Normalement, les aliments descendent vers l'estomac grâce à des contractions régulières et « automatiques » des muscles de l'œsophage. La sclérodermie, en altérant le fonctionnement de ces muscles, provoque des difficultés et une gêne à avaler, parfois douloureuse (dysphagie). Par ailleurs, certaines personnes se sentent ballonnées ou ont des nausées après avoir mangé. L'altération des muscles de l'œsophage provoque également un reflux gastro-œsophagien, c'est-à-dire le retour dans l'œsophage du contenu acide de l'estomac, qui entraîne, après les repas, des brûlures avec parfois des régurgitations acides.

- La sclérodactylie (durcissement de la peau des doigts) est, comme on l'a vu, un des premiers signes de la sclérodermie. Dans le cas du syndrome CREST, cet épaississement cutané ne touche que la peau des mains, et parfois celle des orteils, du visage et du cou.

- Les télangiectasies sont des dilatations de certains petits vaisseaux sanguins, se traduisant par de fines lignes (ou taches) rouges, parfois violettes, d'une longueur allant de quelques millimètres à quelques centimètres apparaissant à la surface de la peau (*figure 4*). Les télangiectasies affectent le plus souvent les mains, le visage, et les lèvres. Elles sont présentes chez la majorité des personnes atteintes de sclérodermie, et plus particulièrement du syndrome CREST.

Figure 4
Télangiectasies sur la paume de main d'une personne atteinte de sclérodermie.
(http://www.cri-net.com/prive/base_images/search.asp)

Le syndrome CREST évolue lentement, sur plusieurs dizaines d'années, et ne s'étend généralement pas aux autres organes. Néanmoins, certains malades développeront en plus de ces symptômes une hypertension artérielle pulmonaire (voir plus loin *Atteinte pulmonaire*).

Sclérodermie systémique diffuse ou sclérose systémique

Cette forme de sclérodermie est la plus sévère, puisqu'elle atteint généralement plusieurs organes internes. Cependant, la majorité des malades ne présente pas tous les symptômes décrits ci-dessous.

Contrairement aux formes limitées, la sclérose systémique diffuse apparaît rapidement (quelques mois) après le début du syndrome de Raynaud. Le durcissement de la peau concerne d'abord les doigts et le visage, comme pour la forme limitée, mais il se généralise ensuite à l'ensemble du corps. L'altération de la peau peut évoluer très vite, mais sa sévérité varie fortement d'une personne à l'autre. Elle s'accompagne le plus souvent de l'atteinte

d'autres organes, dont le système digestif, les reins, le cœur, les poumons…

Atteinte cutanée

Il s'agit d'une atteinte généralisée de la peau qui peut apparaître sur les membres, le visage, le cou et le tronc, et qui se développe en quelques semaines, ou sur une période de 3 à 12 mois, voire plus. Elle peut parfois s'accompagner de démangeaisons.

Des télangiectasies (dilatations rouges des petits vaisseaux sanguins) sont souvent présentes sur le thorax, le visage, les lèvres, la langue et les doigts.

Le phénomène de Raynaud est assez sévère et peut s'accompagner dans les cas les plus graves d'un noircissement de la peau (gangrène), qui survient à cause d'une absence trop longue de circulation sanguine. Des plaies (ulcérations) apparaissent également au bout des doigts, sur les jambes, mais aussi sur les coudes ou les articulations des doigts. Elles sont difficiles à soigner et s'infectent facilement, nécessitant dans certains cas une amputation chirurgicale.

De plus, un tiers des malades environ présente des troubles de la pigmentation de la peau (taches trop sombres ou trop claires).

Atteinte du tube digestif

Après la peau, c'est l'appareil digestif qui est le plus fréquemment touché, puisque cela concerne 75 à 90 % des personnes atteintes de sclérodermie systémique.

C'est l'œsophage qui est touché le plus précocement et le plus fréquemment. Par la suite, l'ensemble du système digestif peut être atteint. L'atteinte de l'œsophage peut même précéder le syndrome de Raynaud.

Les symptômes sont variables. Le plus souvent, les symptômes sont liés au reflux gastro-oesophagien. Il s'agit de sensations de brûlures remontant de l'estomac vers la bouche (pyrosis), survenant surtout après les repas. Des éructations, des nausées, des vomissements peuvent être associés à ces « remontées acides ». Des plaies (ulcères) et un rétrécissement (sténose) de l'œsophage surviennent dans quelques cas et peuvent alors accentuer ces symptômes, entraînant parfois une sensation de gêne ou de blocage lors de la déglutition (dysphagie).

De la même manière, mais plus rarement, les nerfs et les muscles assurant la progression des aliments dans l'intestin peuvent être atteints. Le mauvais fonctionnement intestinal qui en résulte se traduit par une difficulté à absorber les éléments nutritifs contenus dans les aliments. Cette « malabsorption » est également liée à la multiplication anormale des bactéries présentes dans l'intestin. Ceci peut entraîner une perte de poids importante accompagnée de diarrhée ou de constipation, de ballonnements, de vomissements…

Certains malades souffrent de dénutrition sévère, avec de multiples carences (en vitamines ou en calcium par exemple) nécessitant parfois une alimentation par perfusion (nutrition parentérale).

Enfin, il arrive que les nerfs et les muscles du rectum et de l'anus soient atteints, ce qui peut entraîner des douleurs, et dans certains cas une incontinence anale (émission involontaire de gaz et/ou de selles). Une rééducation des muscles, voire une intervention chirurgicale, peuvent rétablir un meilleur contrôle de ces muscles.

Atteinte de la bouche

En raison du durcissement de la peau du visage, l'ouverture de la bouche est limitée chez de nombreux malades, ce qui peut rendre l'alimentation et les soins dentaires difficiles.

Par ailleurs, les personnes atteintes de sclérodermie systémique se plaignent souvent de sécheresse buccale, ce qui gêne la mastication ou la déglutition, et provoque parfois des brûlures de la langue et des gencives.

En raison de l'atteinte des os, les dents se déchaussent facilement.

Atteinte osseuse et articulaire

La sclérodermie se manifeste fréquemment par des douleurs aux articulations de type rhumatismes (arthrite), atteignant surtout les poignets, les mains, les genoux et les chevilles. Les articulations perdent leur souplesse et les douleurs peuvent être très invalidantes.

De plus, des calcinoses surviennent chez un quart des malades. Il s'agit de dépôts calcaires qui peuvent se développer autour des articulations, en particulier au niveau des doigts, coudes et chevilles, les déformer et gêner considérablement les mouvements. Ces calcinoses peuvent s'ulcérer et s'infecter, justifiant parfois une intervention chirurgicale.

Les lésions de la peau au niveau des doigts (dues à la sclérodactylie et au phénomène de Raynaud) atteignent fréquemment les os de l'extrémité des doigts (dernières phalanges), aboutissant parfois à une destruction osseuse des extrémités (acro-ostéolyse). Dans certains cas, les doigts s'effilent et les dernières phalanges se résorbent, pouvant même disparaître entièrement, comme si l'extrémité des doigts avait été mutilée.

Atteinte musculaire

Elle est présente chez beaucoup de personnes atteintes de sclérodermie systémique. Cette atteinte se traduit par des douleurs musculaires, des crampes, et éventuellement une faiblesse des muscles des épaules, des bras, des fesses et des cuisses.

Les tendons, en particulier au niveau du genou, peuvent également être atteints, ce qui provoque des tendinites (inflammations) douloureuses et parfois des bruits caractéristiques dans les articulations (crissements).

Atteinte des reins

Environ la moitié des personnes atteintes présente un problème rénal, mais pour la plupart d'entre elles, cette atteinte est minime et/ou n'entraîne aucun symptôme. En effet, l'atteinte rénale n'est souvent détectable que par des analyses d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant un excès de protéines dans les urines (protéinurie) ou la présence de sang en quantité microscopique (invisible à l'œil nu). Si elle est souvent sans gravité, elle peut toutefois évoluer vers une atteinte plus sérieuse.

Dans d'autres cas, l'atteinte rénale peut être découverte suite à une hypertension artérielle (élévation de la pression sanguine) ou à l'élévation d'une protéine dans le sang (créatinine sanguine, dont le dosage est effectué régulièrement). Dans les formes plus sévères, cette atteinte des reins peut entraîner la perte de la fonction rénale (insuffisance rénale), empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme. En effet, les reins produisent normalement l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès, et de façon générale toutes les substances dont l'organisme n'a pas besoin. Si les reins ne fonctionnent plus, ces déchets et l'eau s'accumulent dans le corps, menaçant le fonctionnement vital.

Dans certains cas, l'insuffisance rénale survient très brutalement lors d'une « crise rénale sclérodermique ». Cette crise apparaît chez 5 à 10 % des malades atteints de sclérodermie en général. Elle a été rapportée exceptionnellement chez des personnes atteintes du syndrome CREST. La crise est plus fréquente au début de la maladie (dans les 2 ou 3 premières années), et dans les formes diffuses. La pression artérielle s'élève de façon très brutale, ce qui peut avoir des conséquences graves. L'hypertension artérielle peut en effet altérer le

fonctionnement du cœur (défaillance cardiaque) et du cerveau (entraînant troubles de la conscience, confusion, convulsions, hémorragies cérébrales). Les yeux, et plus particulièrement la rétine (surface du fond de l'œil qui reçoit les images et les transmet au cerveau sous forme de signaux électriques), sont parfois affectés, ce qui peut altérer la qualité de la vision.

La crise rénale nécessite des mesures urgentes de réanimation car elle met la vie en danger. Aujourd'hui, elle est bien prise en charge et contrôlée par des médicaments réduisant l'hypertension (antihypertenseurs), ce qui a permis d'en réduire nettement la mortalité.

Atteinte du cœur

La sclérodermie systémique touche souvent le cœur, en perturbant son irrigation sanguine et en y entraînant une fibrose, ce qui gêne les battements (contractions) cardiaques.

L'atteinte du muscle cardiaque lui-même (myocarde) est appelée « myocardiopathie sclérodermique ». Dans beaucoup de cas, l'atteinte cardiaque, tout comme l'atteinte rénale, n'entraîne pas de symptômes particuliers. Lorsqu'il y a des symptômes, il s'agit principalement d'un essoufflement pendant l'effort, de palpitations (troubles du rythme cardiaque ou arythmie) ou d'une sensation d'oppression au niveau du thorax.

Certains malades souffrent de péricardite (inflammation de la membrane enveloppant le cœur, le péricarde), se manifestant par une douleur thoracique qui augmente lors de l'inspiration (rendant la respiration difficile) et lorsque la personne est couchée sur le dos.

La conséquence majeure de l'atteinte cardiaque sévère est une insuffisance cardiaque (réduction de la capacité du cœur à pomper le sang) s'associant à une augmentation de pression sanguine à l'intérieur des vaisseaux des poumons (*voir ci-dessous*).

Atteinte des poumons

Il est difficile d'estimer la proportion exacte de malades ayant une atteinte pulmonaire car elle n'entraîne pas systématiquement de symptômes. Cela étant, elle est très fréquente en cas de sclérodermie systémique diffuse : on pense qu'elle concerne jusqu'à 70 % des personnes.

Les symptômes les plus fréquents sont un essoufflement, une toux sèche et des douleurs thoraciques. Ils surviennent dans les 4 à 6 ans suivant le début de la sclérodermie, et sont liés à l'inflammation puis à l'épaississement du tissu pulmonaire qui compromettent la respiration. En cas d'évolution vers une fibrose pulmonaire étendue (transformation généralisée du tissu pulmonaire en tissu fibreux), la respiration est difficile (dyspnée).

De plus, si les petites artères irriguant les poumons sont atteintes, il arrive que la pression sanguine s'élève brutalement dans l'artère pulmonaire (vaisseau qui transporte le sang du cœur vers les poumons pour l'oxygéner). Ce phénomène, appelé hypertension artérielle pulmonaire, entraîne des problèmes cardiaques potentiellement graves, limitant les capacités physiques. Elle ne concerne qu'un malade atteint de sclérodermie systémique sur dix en moyenne.

Autres atteintes

La sécheresse de la bouche est la plus courante, mais certains malades souffrent également de sécheresse des yeux, du nez ou du vagin, ce qui est source d'inconfort ou de douleurs. Ceci se produit lorsque les glandes sécrétant les fluides (salive, larmes, etc) sont touchées par la maladie. On parle alors de « syndrome sec » associé à la sclérodermie. La sécheresse oculaire provoque des picotements, une sensation de sable dans l'œil, la survenue de conjonctivites... Il peut également y avoir une diminution des sécrétions normales

des bronches (dans les poumons), du nez, de la gorge, ce qui peut occasionner des douleurs, un enrouement ou des infections. L'utilisation de lubrifiants divers peut soulager ces symptômes.

Dans de rares cas, il existe une atteinte neurologique, dont la forme la plus fréquente est l'atteinte du nerf trijumeau. Ce nerf joue un rôle crucial dans la mastication et dans la sensibilité de la peau du visage. Lorsqu'il est atteint, les malades ressentent des picotements, des engourdissements et parfois des douleurs (sensation de coupure ou de déchirement) dans le visage. Des troubles de la mastication et du goût peuvent survenir. Les autres atteintes du système nerveux sont rares, mais des troubles de la concentration, du langage ou de la mémoire sont possibles, tout comme une atteinte de l'audition et de l'équilibre. Enfin, dans de rares cas, le foie peut être atteint, ce qui cause une « cirrhose biliaire primitive ». Les symptômes associés à cette atteinte sont habituellement discrets, mais parfois, dans les formes évoluées, des démangeaisons peuvent survenir, suivies de l'apparition d'une jaunisse (ou ictère, c'est-à-dire une coloration jaune de la peau).

Quelle est son évolution ?

La sclérodermie se manifestant de façon très variable d'un individu à l'autre, l'évolution et le pronostic varient eux aussi énormément. L'évolution dépend de la forme de la maladie (localisée ou systémique), des organes affectés et du degré d'agressivité de la maladie.

La sclérodermie localisée, en plaques ou en bandes, est la forme la moins grave. La maladie cesse d'évoluer après quelques années, laissant parfois des taches inesthétiques. Il peut parfois y avoir des rechutes. Dans les rares cas où les lésions cutanées atteignent les muscles ou les os sous-jacents, surtout en cas de sclérodermie « linéaire », des anomalies dues à la perte musculaire ou au ralentissement de la croissance du membre atteint peuvent entraver la qualité de vie des personnes pourtant guéries (boitement, asymétrie des membres...).

La sclérodermie systémique, en revanche, est une affection qui peut durer toute la vie et dont la rémission est difficile à obtenir. Cela étant, des améliorations significatives, ou du moins une stabilisation de la maladie peuvent être obtenues grâce aux traitements.

Chez les personnes atteintes d'un syndrome CREST (forme systémique limitée) notamment, la maladie est souvent stable pendant de longues années, et évolue rarement vers une atteinte d'autres organes, mais une surveillance régulière est de mise comme dans toutes les formes systémiques. Lorsque les organes vitaux, comme le cœur, les poumons ou les reins sont atteints, la maladie est plus grave et peut mettre la vie en danger.

Dans de rares cas, les malades développent en plus de la sclérodermie une autre maladie auto-immune, comme le lupus ou la polymyosite, ce qui peut entraîner des complications supplémentaires.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la sclérodermie ?

Les premiers signes de la sclérodermie amenant le malade à consulter un médecin (le phénomène de Raynaud ou le reflux gastro-oesophagien) sont assez peu spécifiques et peuvent constituer les seuls symptômes pendant une longue période. Souvent, le diagnostic est difficile et long à établir.

Lorsque les lésions de la peau sont bien visibles, le diagnostic est plus simple, mais en cas de doute, le médecin peut réaliser une capillaroscopie. Cette technique, indolore, permet de visualiser les petits vaisseaux sanguins (capillaires) au microscope. L'observation des ongles permet généralement de mettre en évidence la fibrose des petits vaisseaux et donne des arguments au médecin pour évoquer un diagnostic de sclérodermie plusieurs années avant l'apparition des autres symptômes.

L'autre examen fréquemment réalisé afin de confirmer le diagnostic est la biopsie cutanée (prélèvement d'un petit fragment de peau affectée). En cas de sclérodermie, la biopsie révèle un dépôt anormal de collagène, un épaississement des parois des vaisseaux et la présence de globules blancs autour des vaisseaux.

Des analyses de sang sont parfois réalisées, pour mettre en évidence une inflammation, bien que celle-ci ne soit pas évidente chez tous les malades.

Par ailleurs, la sclérodermie étant une maladie auto-immune, la présence d'auto-anticorps (anticorps agressifs vis-à-vis de l'organisme lui-même) peut être mise en évidence par des analyses sanguines.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Une fois le diagnostic de sclérodermie confirmé, plusieurs examens peuvent être réalisés afin de surveiller l'évolution de la maladie et d'évaluer l'atteinte des organes internes.

Lors du bilan initial de la maladie, un examen permettant de vérifier qu'il n'y a pas d'atteinte de l'œsophage est parfois effectué, par fibroscopie (introduction d'une sorte de caméra permettant de visualiser le tube digestif).

Les autres examens incluent un scanner thoracique (pour surveiller le cœur et les poumons) au début de la maladie, puis un électrocardiogramme et une échocardiographie (pour évaluer l'activité du cœur et visualiser les artères pulmonaires) ainsi que des explorations fonctionnelles respiratoires pour vérifier le fonctionnement des poumons (mesure des volumes d'air inspirés et expirés, étude de la fonction des muscles respiratoires, épreuves d'exercice...). Ces examens doivent être répétés tous les ans.

Une radiographie peut aussi être réalisée pour vérifier l'état des os ou des articulations en cas de douleurs ou de raideurs articulaires.

Peut-on confondre cette affection avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le phénomène de Raynaud, qui est souvent le premier signe de la maladie, peut être associé à de nombreuses autres maladies auto-immunes, comme le syndrome de Sharp, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des anti-phospholipides, la périartérite noueuse... Mais il peut aussi survenir seul, en l'absence de toute maladie auto-immune. Ce syptôme concerne en outre beaucoup de personnes et n'est donc pas alarmant en soi.

Les autres symptômes, comme les troubles de la déglutition, les douleurs musculaires ou articulaires, peuvent quant à eux évoquer des maladies comme la polymyosite ou la polyarthrite rhumatoïde, affections auto-immunes elles aussi.

Ces maladies se distinguent grâce aux examens cités ci-dessus, mettant par exemple en évidence des auto-anticorps caractéristiques ou des lésions des vaisseaux particulières.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

On pense que certains gènes peuvent prédisposer à la sclérodermie, c'est-à-dire que les personnes possédant ces gènes sont plus susceptibles que les autres de développer la maladie. Cependant, cette maladie n'est pas transmise directement des parents aux enfants. Ce n'est donc pas une maladie génétique à proprement parler.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas de traitement permettant de guérir de la sclérodermie, mais une prise en charge adaptée permettra d'atténuer les symptômes et de maîtriser la maladie.

Le traitement dépend bien entendu de la forme de sclérodermie et de la sévérité des symptômes. Une combinaison de médicaments et de traitements non médicamenteux doit être élaborée au cas par cas en fonction des organes atteints et de l'évolution de la maladie. Plusieurs essais sont souvent nécessaires avant de trouver le traitement adapté à un malade particulier.

Sclérodermie cutanée localisée

Le traitement vise d'abord à stopper l'inflammation responsable des lésions de la peau, quand elle existe.

Pour ce faire, les médecins recommandent le plus souvent un traitement à base de corticoïdes (anti-inflammatoires), localement ou par voie orale, mais l'efficacité n'a pas été clairement prouvée. Le plus souvent, la maladie cesse d'évoluer d'elle-même mais cela peut prendre plusieurs années.

La sclérodermie linéaire pouvant atteindre les muscles et les os, un traitement différent (à base d'immunosuppresseurs) peut être nécessaire. La kinésithérapie peut être utile pour limiter les rétractions musculaires et les indurations de la peau.

Sclérodermie systémique

Traitement de la maladie

Le traitement a pour objectif de limiter la réaction auto-immune et calmer l'inflammation.

Le traitement à base de corticoïdes (anti-inflammatoires dits stéroïdiens comme la prednisone) est le traitement principal des autres maladies auto-immunes, mais il est peu efficace chez la plupart des personnes atteintes de sclérodermie. Il peut toutefois soulager les atteintes articulaires ou musculaires.

Par conséquent, la prescription d'immunosuppresseurs, puissants médicaments destinés à soulager l'inflammation et à supprimer les auto-anticorps nocifs, est fréquente en cas de sclérodermie systémique mais n'est pas efficace dans tous les cas. Le cyclophosphamide et l'azathioprine sont des immunosuppresseurs d'usage courant. Un anti-rhumatismal, le méthotrexate, présente lui-aussi une certaine efficacité contre les douleurs articulaires et l'inflammation. Il est souvent bien toléré.

Des antipaludéens de synthèse comme l'hydroxychloroquine peuvent également être proposés pour lutter contre l'inflammation et pour traiter les atteintes cutanées. Les effets bénéfiques de ces médicaments peuvent ne se faire sentir qu'au bout de plusieurs mois.

Par ailleurs, des médicaments destinés à limiter la fabrication excessive de collagène (médicaments antifibrosants), comme la colchicine, le calcitriol, l'halofunginone, semblent parfois efficaces mais trop peu d'études existent pour pouvoir conclure à un bénéfice chez tous les malades.

Traitement des symptômes et des complications

- Atteinte de la peau : chez certains malades, l'application de corticoïdes locaux (dermocorticoïdes) peut parfois être bénéfique. Les ulcères peuvent être traités localement (par pansements gras ou « hydrocolloïdes ») pour éviter les infections et favoriser la cicatrisation.

- Calcinoses : lorsqu'elles sont présentes, les calcinoses peuvent être gênantes ou douloureuses. Dans ce cas, un spécialiste peut les réduire par chirurgie mais la peau a souvent du mal à cicatriser. Des séances de laser peuvent parfois permettre de les faire diminuer de volume. Plusieurs médicaments, comme la warfarine, la pentoxifylline, ou encore la colchicine pourraient avoir un effet positif et réduire l'inflammation et la formation d'ulcères autour des dépôts calcaires, mais cela n'est pas encore solidement démontré.

- Phénomène de Raynaud : certains médicaments anti-spasme, comme les inhibiteurs calciques (nifédipine, amlodipine...) à forte dose, peuvent limiter les crises. La protection des mains vis-à-vis du froid doit être maximale (gants, moufles, chaufferettes, etc.).

- L'atteinte de l'œsophage peut être limitée par des mesures simples comme le fractionnement des repas (voir "Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?") mais aussi par des médicaments. Des médicaments agissant comme des pansements protégeant la muqueuse oesophagienne sont associés à d'autres qui renforcent les mouvements de l'œsophage et bloquent l'acidité gastrique (les plus utilisés sont le dompéridone, l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, la cimétidine, la famotidine...).

- Des antibiotiques sont parfois nécessaires lorsque l'atteinte du tube digestif entraîne une prolifération des bactéries intestinales pouvant provoquer diarrhées et infections. Pour traiter la diarrhée et la malabsorption intestinale, le lopéramide ou la pyridostigmine sont souvent conseillés. En cas de dénutrition, des compléments alimentaires vitaminés, et parfois une alimentation artificielle (perfusion), peuvent être nécessaires.

- En cas d'atteinte rénale, des médicaments destinés à réduire l'hypertension artérielle (anti-hypertenseurs et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) doivent être pris rapidement. Dans certains cas sévères, en cas d'insuffisance rénale définitive, une dialyse est nécessaire, voire une transplantation rénale. En effet, des greffes de reins ont déjà été réalisées avec succès.

- L'atteinte cardiaque peut être limitée grâce à des médicaments de type inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- En cas de difficultés à respirer liées à la fibrose des poumons, une aide à la respiration (masque insufflant de l'oxygène) peut être envisagée. L'aggravation de la fibrose pulmonaire peut être limitée par des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide. Par ailleurs, des médicaments permettant de traiter l'élévation de la pression sanguine dans les vaisseaux des poumons (hypertension artérielle pulmonaire), si elle existe, sont rapidement proposés.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

La prise en charge non médicamenteuse peut également être importante pour les personnes atteintes de sclérodermie.

Par exemple, en cas de sclérodermie avec douleurs articulaires ou en cas de sclérodermie en bandes, la kinésithérapie s'avère très utile pour préserver la mobilité des articulations touchées, grâce à des étirements ou des massages. Chez certains enfants dont l'une des jambes n'a pu se développer normalement en raison de la maladie, un traitement orthopédique peut être nécessaire.

Par ailleurs, plusieurs méthodes destinées à soulager les douleurs ou atténuer les lésions de la peau peuvent être essayées. Ainsi, certaines personnes sont soulagées par des cures thermales, par certains exercices, par de la relaxation... Dans certains cas, des séances de puvathérapie peuvent être envisagées pour traiter les lésions cutanées. Il s'agit d'une méthode utilisant les rayons ultra-violets en association avec la prise de comprimés de psoralènes, substances favorisant la pigmentation de la peau. Elle est parfois efficace mais elle augmente le risque de cancer de la peau et est donc utilisée dans de rares cas.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Faute d'études suffisantes, les résultats des différents traitements sont difficiles à évaluer, et varient d'un patient à l'autre. Les douleurs peuvent être importantes et ne sont pas toujours complètement soulagées par les médicaments. De même, il est difficile de retarder l'atteinte cutanée, qui devient invalidante lorsqu'elle réduit la mobilité des doigts.

Il est fréquent que plusieurs types de médicaments soient proposés avant d'en trouver un efficace (au moins pendant quelque temps), chaque malade réagissant différemment aux traitements.

Quels sont les risques du traitement ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires indésirables, à court ou long terme.

Les corticoïdes (prednisone surtout) peuvent entraîner de nombreux effets secondaires : le traitement doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et ne doit jamais être interrompu subitement. Parmi les effets secondaires d'un traitement prolongé par la prednisone, on trouve la formation de cataractes (le cristallin de l'oeil devient opaque et la vue baisse), une hypertension artérielle, des troubles du sommeil et/ou de l'humeur, une augmentation de l'appétit, un diabète, une perte de masse musculaire, des bleus (ecchymoses), une déminéralisation des os (ostéoporose), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. Cependant, les doses trop élevées de prednisone sont liées à la survenue de crises rénales de sclérodermie et ne sont donc, le plus souvent, pas prescrites pour cette maladie.

Les anti-rhumatismaux peuvent quant à eux entraîner des troubles digestifs, des éruptions cutanées, et peut-être, dans certains cas, aggraver la réaction auto-immune.

Quant aux immunosuppresseurs, ils ont un effet sur l'ensemble des défenses immunitaires, et pas uniquement sur les auto-anticorps. Ils peuvent donc causer des effets secondaires tels qu'un risque accru d'infection. Le cyclophosphamide peut en outre entraîner des saignements de la vessie (cystite hémorragique), une chute de cheveux (réversible), des nausées, une disparition des règles... Il est recommandé de boire beaucoup lors du traitement

afin d'uriner abondamment.

L'azathioprine et le méthotrexate peuvent également augmenter le risque d'infection, donner des nausées, entraîner la formation de lésions et d'ulcères dans la bouche...

Par ailleurs, en cas de grossesse, tous ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables sur le fœtus.

Dans tous les cas, le médecin évalue précisément les besoins du malade pour adapter les doses à chaque cas et limiter au mieux les effets indésirables. De plus, la prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme.

Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises).

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Compte tenu des effets secondaires possibles et de la quantité parfois importante de médicaments à prendre, il existe forcément des contraintes dans la vie quotidienne (un régime peut s'imposer, etc.).

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Un soutien psychologique peut être souhaitable car la sclérodermie a des retentissements importants sur la vie quotidienne (douleurs articulaires, grande fatigue, plaques disgracieuses, limitation des activités...). Ces douleurs et contraintes liées à la maladie sont parfois sources d'angoisse et de dépression. De plus, la multiplication des examens, la durée de la maladie, la nécessité d'observer un traitement pendant des années, et la limitation des activités physiques que les complications peuvent entraîner peuvent être à l'origine d'anxiété et de difficultés psychiques et relationnelles. Dans ces cas, il peut être important de faire appel au soutien d'un psychologue, d'autant que le stress risque d'accentuer considérablement les symptômes.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Certaines mesures simples peuvent permettre d'atténuer les symptômes et de mieux vivre avec la maladie.

Tout d'abord, il est impératif d'arrêter de fumer, car le tabac peut aggraver les problèmes de circulation sanguine (et notamment le phénomène de Raynaud). Il faut également faire attention à ne pas être en surpoids, pour soulager les douleurs articulaires mais aussi améliorer l'état général. De plus, il est recommandé de pratiquer un exercice physique régulier, avec l'accord du médecin, afin de maintenir la mobilité musculaire et articulaire. Massages et exercices de rééducation simples (comme l'utilisation de balles en mousse) peuvent également être d'une grande aide pour préserver les articulations.

La peau étant particulièrement fragile du fait de la maladie, il est nécessaire de la protéger du froid et de lui appliquer des crèmes hydratantes adaptées. L'utilisation d'un humidificateur dans la maison peut empêcher que l'air ambiant soit trop sec et que la peau se dessèche. Par ailleurs, il convient de protéger sa peau du soleil par un écran total (crèmes solaires d'indice supérieur ou égal à 50), afin que les taches brunes liées au soleil ne s'accentuent pas. Du maquillage peut parfois aider à cacher les lésions, en particulier sur le

visage.

Précisons par ailleurs qu'il ne faut jamais mettre les mains dans l'eau froide ou le congélateur sans gants de protection.

Les médicaments destinés à limiter le reflux gastro-oesophagien sont souvent insuffisants, mais certaines règles de vie peuvent être adoptées pour calmer les brûlures. Il est notamment conseillé de ne pas manger dans les trois heures précédant le coucher et de fractionner les repas pour privilégier les petites quantités. Dormir la tête surélevée (sur un matelas incliné) soulage souvent les malades, en réduisant les régurgitations acides pendant la nuit.

Comment se faire suivre ?

La prise en charge de la sclérodermie se fait dans des services hospitaliers spécialisés dans les maladies auto-immunes (et plus particulièrement la sclérodermie) ou les vascularites (autres maladies caractérisées par une atteinte des vaisseaux sanguins et des troubles de la circulation), dont les coordonnées se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orpha.net). Cela permet d'organiser une prise en charge pluridisciplinaire (rhumatologue, dermatologue, cardiologue, pédiatre le cas échéant...) avec un suivi régulier permettant de surveiller l'évolution de la maladie ou la réponse aux différents traitements. La fréquence des examens est déterminée par le médecin.

Lorsque la bouche est très sèche, des visites régulières chez le dentiste sont recommandées, car le risque de caries est élevé.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

La crise rénale ou l'hypertension artérielle pulmonaire sont des situations qui nécessitent dans certains cas une hospitalisation en urgence. Il est important de faire part du diagnostic de sclérodermie au personnel soignant afin qu'il mette en place les soins nécessaires rapidement.

Il faut également faire connaître aux médecins des urgences le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses. Chaque malade peut par exemple consigner dans un dossier toutes les informations médicales le concernant, et présenter ce dossier en cas d'urgence pour donner des informations exhaustives à l'équipe médicale.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'est pas possible de prévenir la sclérodermie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le retentissement de la maladie sera très différent en fonction du type de sclérodermie et de sa sévérité.

Lorsque la maladie est principalement cutanée, les personnes atteintes peuvent mal supporter l'aspect disgracieux des lésions et en ressentir une forte gêne, voire de la honte, et avoir

du mal à accepter leur corps. Un soutien psychologique et éventuellement une chirurgie esthétique peuvent s'avérer utiles.

Concernant les autres formes, le durcissement de la peau des doigts est le symptôme le plus fréquent et souvent le plus invalidant, puisqu'il devient difficile de plier les doigts normalement. Ainsi, des actions banales comme s'habiller, lacer ses chaussures ou écrire deviennent douloureuses et difficiles à accomplir. La kinésithérapie et l'ergothérapie sont appropriées pour limiter ce handicap et aider le malade à optimiser ses capacités.

Les douleurs articulaires peuvent également être pénibles et difficiles à calmer. Par ailleurs, la fatigue est souvent pesante.

Ainsi, pour certains malades, il est difficile de conserver un emploi, d'une part en raison de la fatigue et des absences répétées, et d'autre part parce que les mains sont sensibles et difficiles à mobiliser. Les répercussions sur la vie familiale et socio-professionnelle peuvent donc être importantes, et il n'est pas toujours facile d'expliquer aux autres sa maladie.

Mais pour beaucoup de personnes, la maladie est compatible avec un mode de vie quasi normal, et peut être stabilisée grâce aux divers traitements proposés. La maladie est en effet mieux connue et mieux prise en charge aujourd'hui, même s'il n'existe toujours pas de traitement permettant de la guérir.

Scolarisation

Les enfants atteints de sclérodermie doivent quant à eux mener une vie la plus normale possible. Une scolarisation normale doit être assurée et aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant (notamment en cas d'absences répétées) et d'informer les enseignants sur la maladie.

Grossesse

Comme pour toutes les maladies du tissu conjonctif, les femmes atteintes sont davantage sujettes aux complications de la grossesse (risque de fausses-couches et de naissance prématurée augmenté). De plus, les symptômes de la sclérodermie ont tendance à s'accentuer chez les femmes enceintes, qui encourent un risque plus important de poussée évolutive notamment au niveau rénal. Enfin, les médicaments peuvent avoir des effets néfastes sur le fœtus. Il est donc recommandé de discuter avec son médecin de tout projet parental, et de l'informer si on est enceinte, puisque la grossesse des femmes atteintes de sclérodermie nécessite un suivi particulier, assuré par des équipes pluridisciplinaires expertes.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur la sclérodermie concerne d'une part la découverte de nouveaux traitements plus efficaces, et d'autre part la compréhension des mécanismes en cause dans le déclenchement de la maladie. De nombreuses molécules sont fréquemment testées pour évaluer leur éventuelle efficacité thérapeutique. Il existe en France un groupe de recherche sur la sclérodermie.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant une association de malades consacrée à la sclérodermie. Vous en trouverez les coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les formes sévères de sclérodermie font partie des affections longue durée (ALD) qui donnent droit à une prise en charge à 100 % des frais médicaux par la Sécurité Sociale (exonération du ticket modérateur). Cela est valable pour la sclérodermie avec atteinte viscérale (y compris l'hypertension artérielle pulmonaire) et pour la sclérodermie de type CREST dépourvue d'atteinte viscérale mais dont le syndrome de Raynaud est d'une gravité telle qu'il entraîne soit une ou des nécroses distales (permanentes ou intermittentes), soit une gêne majeure dans les activités professionnelles ou familiales. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte. Les malades présentant des symptômes invalidants ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Eric HACHULLA
Centre de référence de la sclérodermie systémique
CHRU Hôpital Claude Huriez, Lille

Association des Sclérodermiques de France

La sclérose latérale amyotrophique

Maladie de Charcot
Maladie de Lou Gherig

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la sclérose latérale amyotrophique. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la sclérose latérale amyotrophique ?

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot (du nom du médecin qui l'a décrite au 19ème siècle), est une maladie neurodégénérative caractérisée par un affaiblissement puis une paralysie des muscles des jambes et des bras, des muscles respiratoires, ainsi que des muscles de la déglutition et de la parole. Les fonctions intellectuelles et sensorielles ne sont pas touchées.

C'est une maladie évolutive grave résultant d'une déstruction des cellules nerveuses (neurones), qui réduit l'espérance de vie des personnes atteintes.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence de cette maladie (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est estimée à 1 malade sur 25 000 personnes. En France, plus de 800 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

Qui peut en être atteint ?

La maladie affecte un peu plus d'hommes que de femmes. Elle se déclare généralement entre 50 et 70 ans. Les personnes très actives, dont les grands sportifs, sont plus fréquemment touchées.

Est-elle présente partout dans le monde ?

Certaines régions, dont la Nouvelle-Guinée et le Japon, se caractérisent par une prévalence élevée de SLA (parfois jusqu'à 100 fois supérieure à celle de l'Europe). Des facteurs environnementaux, et notamment alimentaires, pourraient être en cause (la consommation d'une plante toxique, le cycas, a d'ailleurs été évoquée).

A quoi est-elle due ? Comment expliquer les symptômes ?

La SLA est due à une dégénérescence progressive de certaines cellules nerveuses (ou neurones), les motoneurones. Les motoneurones permettent de transmettre les ordres de mouvement (envoyés par le cerveau) aux muscles qui vont effectuer le mouvement commandé (*figure 1*). Ces neurones sont situés dans le cerveau (dans la zone appelée cortex moteur), dans la moelle épinière, qui est une sorte de cordon situé à l'intérieur de la colonne vertébrale, prolongeant le cerveau, ainsi que dans le bulbe rachidien (qui assure la jonction entre le cerveau et la moelle épinière).

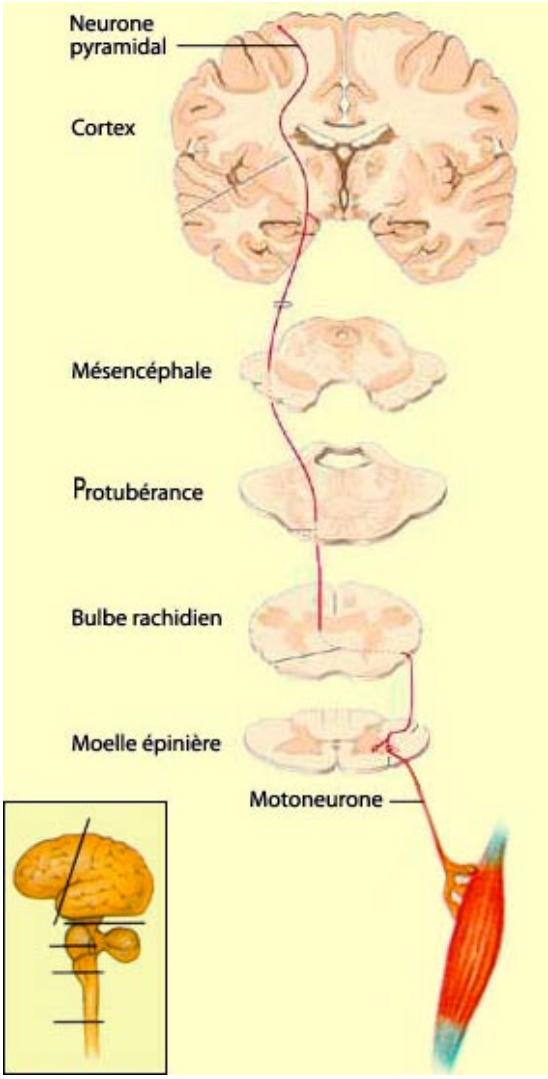


Figure 1
Les motoneurones prennent le relais, dans la moelle épinière, du message envoyé par le cerveau par un premier neurone (neurone pyramidal) pour bouger un muscle. Les motoneurones sont reliés directement aux muscles, par leurs prolongements qui constituent les nerfs. Il existe aussi des motoneurones situés dans le cerveau. (http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_cl/d_06_cl_mou/d_06_cl_mou.html)

Au cours de la SLA, les motoneurones meurent (ou dégénèrent) progressivement. Par conséquent, les muscles qui ne sont plus stimulés deviennent inactifs, s'affaiblissent et perdent du volume. On parle d'atrophie musculaire ou d'amyotrophie.

A mesure que la maladie évolue, les activités simples comme le langage, la marche, les mouvements des mains, la déglutition, deviennent progressivement difficiles ou impossibles.

On ne connaît pas les causes exactes de la dégénérescence des motoneurones, mais plusieurs théories sont actuellement discutées par les scientifiques. Il a notamment été mis en évidence que des personnes atteintes de SLA présentaient des anomalies au niveau du glutamate, un « messager » qui intervient dans la transmission des messages nerveux. Un niveau trop élevé de glutamate pourrait être responsable de l'épuisement des neurones.

Une autre hypothèse évoque un dérèglement d'un « facteur de croissance », substance qui

permet de favoriser la croissance de certaines cellules, qui pourrait entraîner la dégénérescence des motoneurones.

Il semble également qu'une réaction d'inflammation anormale puisse survenir au niveau des motoneurones. Une autre piste concerne les éléments qui produisent l'énergie au sein des cellules, les mitochondries. Dans les motoneurones lésés dans la SLA, les mitochondries semblent en voie de dégénérescence, ce qui pourrait expliquer la mort des motoneurones.

Enfin, chez les personnes atteintes de SLA, les mécanismes naturels de mort cellulaire (apoptose) pourraient se déclencher trop tôt et trop rapidement.

La SLA pourrait être due à une combinaison de ces différentes hypothèses, qui font toutes l'objet de programmes de recherche.

Est-elle contagieuse ?

La SLA n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Tous les muscles qui assurent les mouvements du corps (muscles moteurs) peuvent être touchés par la maladie, notamment les muscles des bras, des jambes, de la parole, de la déglutition et de la respiration. Cependant, quelle que soit la forme que prenne la maladie, les fonctions sensorielles (capacité de goûter, voir, sentir, entendre et toucher), les fonctions sexuelles, urinaires et les fonctions intellectuelles du malade ne sont pas altérées. La dégénérescence des neurones n'entraîne pas de douleurs « physiques » à proprement parler, mais certaines douleurs musculaires ou articulaires sont souvent rencontrées.

La SLA peut se présenter sous deux formes principales : la forme « spinale » (qui débute par l'atteinte d'un membre), et la forme « bulbaire » (qui débute par l'atteinte des muscles de la bouche). La forme spinale représente deux tiers des cas, et affecte davantage les hommes vers l'âge de 55 ans. Elle est due à la dégénérescence des motoneurones situés dans la moelle épinière. La forme bulbaire concerne plutôt les femmes et apparaît vers 60-65 ans, et correspond à la dégénérescence des motoneurones situés dans la région du cerveau qui commande, entre autres, les mouvements de la langue et du palais (le « bulbe rachidien »).

Ces deux formes peuvent se succéder ou se développer simultanément, la maladie progresse presque toujours vers une forme complète (spinale et bulbaire).

Forme spinale

La maladie débute en général par une sensation de faiblesse d'une partie d'un membre, accompagnée de petites contractions ou secousses musculaires involontaires (fasciculations). Ces contractions s'accompagnent de crampes, de contractures douloureuses et d'une sensation de raideur (ou ankylose) dans les articulations et les membres, et rendent peu à peu les mouvements difficiles. Les premiers symptômes incluent des difficultés de coordination des mouvements, le manque de précision de certains gestes (ou le fait de lâcher involontairement un objet), une gêne à la marche, des troubles de l'équilibre, et/ou des chutes. Ces troubles s'accentuent peu à peu et s'associent à une fatigue générale. Tous les membres finissent par être atteints, mais de façon asymétrique (un côté est plus touché que l'autre).

La fonte musculaire (amyotrophie) survient plus ou moins rapidement. Le malade maigrit, souvent en partie à cause de l'amyotrophie.

Forme bulbaire

Dans la forme bulbaire, les premiers symptômes sont des difficultés à articuler ou à prononcer certains mots, des changements de voix (elle devient rauque, faible ou nasillarde). Le malade éprouve également des difficultés à mâcher, à bouger la langue et le visage, et à avaler (et donc à manger et à boire). Même le fait d'avaler sa salive devient source de problème : le malade avale souvent « de travers » (on parle de fausses routes, qui correspondent au passage de la salive ou des aliments dans les voies respiratoires). L'affaiblissement des muscles de la bouche et de la gorge conduit en effet à des problèmes de déglutition, elle ne se fait plus automatiquement. Le malade est souvent gêné par une salivation abondante (hypersalivation) ou au contraire par une sécheresse excessive de la bouche.

Certaines personnes atteintes subissent des périodes de rires ou de pleurs involontaires, ce qui est très décontenançant pour l'entourage.

L'évolution se fait vers une aggravation progressive, sur des années. Une fatigue importante, souvent matinale, accompagne les autres symptômes.

Dans les stades plus avancés de la maladie, des difficultés à respirer surviennent parce que les neurones qui contrôlent les muscles respiratoires sont atteints.

D'autres symptômes apparaissent, comme une constipation, un amaigrissement important, des troubles de la circulation sanguine dus à l'immobilité (avec parfois des sensations de picotements sur la peau, les paresthésies), et des troubles du sommeil.

Les capacités intellectuelles ne sont pratiquement jamais altérées par la SLA : le malade reste donc tout à fait lucide tout au long de la maladie.

Quelle est son évolution?

La SLA est une maladie neurodégénérative, ce qui signifie que le processus de destruction des neurones se poursuit tout au long de la maladie et est inévitable. Il s'agit donc d'une maladie qui devient rapidement handicapante (au niveau moteur) et qui réduit considérablement l'espérance de vie. La maladie évolue à un rythme différent d'une personne atteinte à l'autre, et il est impossible de prévoir la durée d'évolution de la maladie. La forme de SLA à début bulbaire se caractérise par une évolution plus rapide. L'espérance de vie d'une personne atteinte de la SLA est d'environ 3 à 5 ans après le diagnostic. Cependant, avec l'amélioration de la prise en charge, 20 % des personnes atteintes vivent cinq ans ou plus après le diagnostic, et 10 % vivent plus de 10 ans ou plus.

Il existe aussi des formes bénignes de la maladie qui restent stables sur plus de 30 ans, mais elles sont rares.

Les difficultés à respirer liées à la paralysie des muscles respiratoires et aux infections respiratoires (qui peuvent être favorisées par les troubles de la déglutition) sont la cause la plus fréquente de décès.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ? Quels sont les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer une SLA. Comme les premiers symptômes peuvent être assez discrets (crampes, faiblesse de la main, modification de la voix),

les médecins ont parfois du mal à faire le diagnostic. Ils doivent avant tout « éliminer » les maladies proches de la SLA.

Pour ce faire, un électromyogramme (EMG) est systématiquement effectué. Il s'agit d'un examen qui permet d'évaluer l'atteinte des muscles à l'aide de petites aiguilles (électrodes) mises en contact avec les différents muscles. En cas de SLA, l'électromyogramme révèle que les muscles fonctionnent bien, mais que les nerfs (et donc les motoneurones) qui leur donnent les ordres sont affaiblis. On parle de « dénervation », qui survient avant tout au niveau des muscles des membres, du cou, et du thorax.

Le scanner ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique) sont également utilisés pour vérifier que les symptômes ne sont pas dus à une blessure ou une anomalie de la moelle épinière (située dans la colonne vertébrale) ou du cerveau.

Une ponction lombaire peut être réalisée. Elle consiste à prélever le liquide circulant autour de la moelle épinière (le liquide céphalo-rachidien) pour vérifier qu'il n'y a pas d'infection. La ponction lombaire se fait à l'aide d'une aiguille enfoncée à l'intérieur de la colonne vertébrale dans le bas du dos. L'analyse du liquide est normale en cas de SLA.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Un certain nombre d'affections proches de la SLA se manifestent aussi par des faiblesses musculaires, des crampes, des petites contractions musculaires... et notamment :

- les tumeurs situées aux alentours de la moelle épinière et provoquant sa compression, et donc des problèmes de transmission des messages nerveux

- certaines intoxications (notamment au plomb, à l'arsenic et à l'aluminium)

- certaines maladies infectieuses à manifestations neurologiques, dont la brucellose, la maladie de Lyme...

- les maladies de la moelle épinière (myélopathies) ou certaines maladies musculaires

- les autres maladies des neurones moteurs ou des nerfs, et notamment les amyotrophies spinales, la maladie de Kennedy, la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction...

L'IRM de la moelle épinière et du cerveau et l'examen du liquide céphalo-rachidien permettent d'écarter certaines de ces affections.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, on ne peut pas dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission ?

Dans la majorité des cas, la maladie est sporadique, c'est-à-dire qu'elle atteint une personne de manière isolée. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, la SLA est « familiale » (elle touche plusieurs membres d'une même famille).

Les formes familiales se déclarent souvent plus tôt (avant 50 ans en moyenne) et leur

évolution est généralement plus rapide, mais les symptômes sont les mêmes que ceux des SLA non familiales.

On sait que 10 à 20 % des formes familiales de SLA sont dues à l'anomalie (mutation) d'un gène appelé *SOD1*. Pour les 80 à 90 % des SLA familiales restantes, d'autres gènes sont impliqués mais ne sont pas encore clairement identifiés.

Si c'est le gène *SOD1* qui est en cause, la transmission est autosomique dominante, ce qui signifie que la maladie peut se transmettre de génération en génération, un malade ayant un risque sur deux de transmettre la maladie à chacun de ses enfants à chaque grossesse, quel que soit leur sexe. Cela concerne environ 2 % de toutes les SLA.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ? Peut-on faire un dépistage ?

Le risque, pour un autre membre de la famille, de développer une SLA, est faible, sauf dans les formes familiales.

A l'heure actuelle, en l'absence de connaissances de tous les gènes impliqués dans les formes familiales, il n'est pas possible de déterminer avec certitude si une personne malade est, ou non, atteinte d'une forme familiale par un examen biologique. La seule méthode disponible est l'investigation de l'histoire de la famille, à la recherche d'autres cas, suivie d'un examen génétique à la recherche d'une mutation présente chez les personnes malades et absente chez les personnes non malades de la famille (seule façon de prouver qu'il y a un lien entre la mutation et la maladie, car beaucoup de mutations n'entraîne pas de maladie).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour la SLA ?

Il n'existe pas de traitement qui guérit cette maladie. Un seul médicament, le riluzole, permet de ralentir l'évolution de la maladie. Il diminue le taux de glutamate, ce messager nerveux qui se trouve peut-être en trop grande quantité chez les personnes atteintes de SLA. Il est en général prescrit dès que la maladie est suspectée.

En outre, certains médicaments permettent d'atténuer les symptômes (*voir « quelles sont les autres options thérapeutiques ? »*) et des mesures non médicamenteuses peuvent être mises en place pour soulager et accompagner les personnes atteintes. Ainsi, un travail de maîtrise de soi et de ses émotions, un accompagnement psychologique (*voir « Un soutien psychologique est-il souhaitable ? »*), des séances de kinésithérapie, de rééducation ou d'orthophonie peuvent aider les malades à maintenir la souplesse des muscles, et à conserver leur autonomie et leur capacité à communiquer le plus longtemps possible.

Marche et mouvements

L'affaiblissement musculaire progressif entraîne des chutes imprévisibles souvent dangereuses (blessures à la tête, fractures…), surtout qu'au début de la maladie, le désir de continuer à faire des activités (marcher, faire du vélo) est tel qu'il peut conduire à « ignorer » les symptômes. Pour éviter de se blesser, ce qui risquerait d'accélérer l'évolution de la maladie, il est donc recommandé de s'aider d'une canne si besoin. Les séances de kinésithérapie sont primordiales pour maintenir la souplesse des muscles. Cependant, les exercices ne permet-

tront aucunement de redonner de la force aux muscles affaiblis : ils permettent simplement d'entretenir les fonctions musculaires restantes.

Des pratiques douces, à faire soi-même, éventuellement accompagnées de techniques de relaxation (respiration, concentration, massages, étirements…) peuvent également aider à maintenir sa capacité musculaire le plus longtemps possible.

Lorsque la marche devient de plus en plus pénible et risquée, des aides techniques peuvent être proposées au malade : un déambulateur, des orthèses (appareillages destinés à soutenir un membre ou une articulation), puis un fauteuil roulant. Accepter de se servir d'un fauteuil roulant est une étape psychologique difficile à franchir, mais cela peut permettre « d'économiser » de l'énergie pour d'autres activités et de rester ainsi plus autonome.

Aménagement du domicile

Un ergothérapeute, personne qui aide à la rééducation des personnes atteintes de déficience physique ou psychique, peut évaluer les difficultés qu'a le malade à accomplir des gestes simples : se lever de son lit, s'asseoir, prendre sa douche… Il pourra mettre en œuvre des aides matérielles (barres d'appui par exemple), techniques (apprendre à faire ces gestes autrement), et éventuellement suggérer l'intervention d'une aide à domicile.

L'aménagement du domicile est souvent nécessaire pour assurer le plus de confort possible au malade, surtout s'il se déplace en fauteuil roulant. L'installation d'un lit ou d'un matelas spécialement conçu pour les personnes handicapées peut apporter un réel confort au malade.

Communication

Au même titre que les séances de kinésithérapie, une rééducation du langage et de la déglutition auprès d'un orthophoniste permet de préserver au mieux l'usage de la parole mais aussi de limiter les troubles de la déglutition et donc de rendre les repas plus sûrs (en diminuant le nombre de fausses routes). Lorsque la parole ou le mouvement des mains (tourner les pages d'un livre par exemple) deviennent impossibles, plusieurs moyens de communication et de distraction mis au point pour les personnes handicapées permettent de maintenir le contact avec son entourage, de naviguer sur Internet, de lire…

Ainsi, des tourne-page électriques et une grande variété d'appareils d'aide à la communication, de synthètiseur de la parole à partir d'un texte, des logiciels de composition de phrases assistée, offrent un peu d'autonomie aux malades paralysés.

Il existe des ordinateurs configurés pour ces malades, avec des contacteurs (sortes de souris) adaptés aux capacités de chacun (c'est-à-dire actionnés par l'endroit ou la fonction du corps qui peut encore être mobilisé : souffle, joue, doigt…).

Alimentation

L'amaigrissement est généralement très important au cours de la SLA. Il est dû à la fonte musculaire, mais aussi aux difficultés croissantes d'alimentation, à l'inconfort ressenti lors des repas, mais aussi parfois à une perte d'appétit liée à la dépression. De nombreux malades sont en état de dénutrition ou de déshydratation, ce qui ne fait qu'aggraver leur faiblesse musculaire.

Une consultation auprès d'un diététicien peut permettre de mettre en place un régime adapté aux besoins nutritionnels du malade, en y associant éventuellement des compléments alimentaires. Pour limiter les troubles de la déglutition et donc l'angoisse d'une fausse route et d'un étouffement, les repas peuvent être mixés et l'eau peut être épaissie avec un gélifiant pour être plus facile à avaler. Certaines techniques, enseignées par

l'équipe soignante, peuvent aider à limiter les fausses routes (positionnement adapté de la tête, de la cuillère, de la tasse...).

Cependant, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, les personnes atteintes auront de plus en plus de mal à prendre leurs repas « normalement ». Une aide à l'alimentation devient alors nécessaire et une gastrostomie peut être mise en place. La gastrostomie est une intervention qui consiste à poser un petit tuyau plastique reliant directement l'estomac à la paroi extérieure du ventre. Elle a pour but de mettre en place une sonde qui permettra d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale). La gastrostomie n'empêche pas de maintenir en parallèle une alimentation « normale » bien qu'en moindre quantité, afin de préserver le plaisir de manger certaines choses.

Ces mesures invasives permettent de s'alimenter mieux et sans risque et offrent des bénéfices immédiats. Elles permettent de limiter les fausses routes et de diminuer ainsi le risque d'infection respiratoire. Il est recommandé d'installer la gastrostomie relativement tôt, pour que le malade puisse s'y habituer progressivement.

Respiration

La fonction respiratoire doit faire l'objet d'une attention et d'une surveillance particulières. Lorsque les muscles respiratoires sont atteints, des séances de kinésithérapie respiratoire destinées à « évacuer » les sécrétions bronchiques doivent être mises en place. Elles sont réalisées au début par un kinésithérapeute mais l'entourage du malade peut apprendre à les pratiquer. En fait, elles permettent de faire tousser et expectorer le malade, parce que le mécanisme naturel de la toux ne fonctionne plus. Parfois, des appareils « d'aide à la toux » (sous forme de masque naso-buccal) sont utilisés.

Cependant, la respiration des personnes atteintes de SLA finit le plus souvent par devenir insuffisante, créant des troubles du sommeil, des maux de tête, un essoufflement, une somnolence, une fatigue... Le malade (et sa famille) doit alors envisager l'emploi ou non d'un système de ventilation mécanique (oxygénation artificielle).

Une ventilation non invasive (VNI) est utilisée en premier lieu. Elle fait appel à un appareil qui envoie de l'air par l'intermédiaire d'embouts placés dans les narines, ou par un masque nasal ou naso-buccal (posé sur le nez et la bouche).

En fonction des difficultés respiratoires, la durée de ventilation peut être en premier lieu partielle (la nuit, quelques heures dans la journée), puis totale (24 heures sur 24).

En cas d'infection pulmonaire qui aggrave les difficultés respiratoires, un tube glissé par le nez dans la trachée (intubation) et relié à un respirateur peut être utilisé de façon provisoire en attendant la guérison de l'infection.

Lorsque les différents modes de ventilation non invasive ne sont plus assez efficaces ou lorsque les séances de ventilation sont de plus en plus longues, il est important d'aborder le sujet de la trachéotomie, qui peut ou non être effectuée. Une trachéotomie est une ouverture faite dans la trachée par chirurgie, au niveau du cou, qui permet de faire passer un tube (canule) qui, relié au respirateur, assurera l'assistance respiratoire (figure 2).

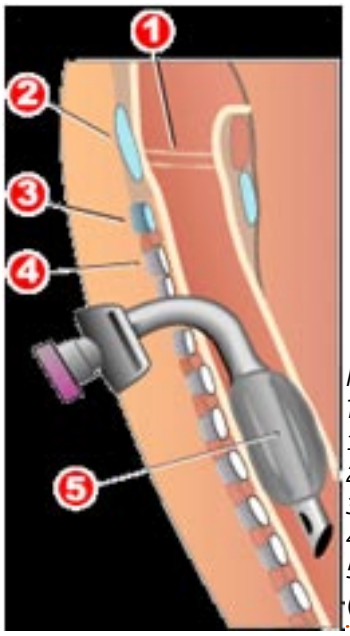


Figure 2
Trachéotomie
1 – cordes vocales et trachée
2 - cartilage thyroïde
3 - cartilage cricoïde
4 – cartilages de la trachée
5 – ballon de fixation de la canule (tube)
(http://en.wikipedia.org/wiki/Tracheotomy)

La mise en place d'une trachéotomie doit relever, dans la mesure du possible, d'une discussion entre l'équipe médicale et la personne concernée et son entourage. Ces derniers, pour évaluer les avantages et les inconvénients de ce geste, doivent bénéficier au préalable d'une information claire et complète. Il s'agit en effet d'une ventilation « invasive » définitive, qui marque une étape de la maladie et prolonge la durée de vie des personnes atteintes. Il est donc important que chaque malade puisse rester maître des décisions qui concernent son maintien en vie. Or, la trachéotomie est souvent réalisée dans l'urgence par une équipe médicale appelée en cas de « détresse » respiratoire du malade. Avant qu'une intervention d'urgence soit nécessaire, il est donc préférable que le malade ait exprimé clairement son désir ou non d'être maintenu en vie de manière artificielle.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

En plus de ces mesures d'aide à la vie quotidienne, les principaux symptômes associés à la SLA (crampes, constipation, troubles du sommeil, dépression...) peuvent faire l'objet d'un traitement par médicaments.

Crampes et douleurs

Les crampes musculaires sont très courantes chez les personnes atteintes de SLA. Il est important de garder les muscles au chaud, et de les étirer doucement ou les faire étirer par un kinésithérapeute. Des médicaments comme la quinine sont alors recommandés en plus. D'autres médicaments qui permet de décontracter les muscles (myorelaxants, de type baclofène ou dantrolène) sont parfois utiles.

Les douleurs musculaires ou articulaires qui surviennent en raison de la fonte des muscles peuvent être soulagées par des étirements après chaque contraction et, si cela ne suffit pas, par des anti-douleurs (antalgiques) forts (paracétamol et codéine, morphine).

Fatigue

La fatigue, surtout matinale, est l'un des symptômes principaux de la SLA. Il est recommandé de faire des siestes régulières et de limiter les activités qui aggraveraient la fatigue. Les médicaments stimulants sont déconseillés.

Anxiété et dépression

Ce sont des symptômes très fréquents au cours de la SLA. Des antidépresseurs tels que l'amitriptyline peuvent aider ponctuellement les personnes qui en ressentent le besoin. L'équilibre psychologique peut être retrouvé et entretenu par un travail personnel ou de groupe encadré par un psychothérapeute.

Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont dus entre autres à l'inconfort lié à l'absence de changement de position pendant la nuit. L'anxiété peut également être source d'insomnie. Dans certains cas, des médicaments comme les benzodiazépines, aux propriétés relaxantes et anxiolytiques, peuvent être recommandés. Cependant, en cas de difficultés respiratoires nocturnes, ces médicaments ne sont pas prescrits. Les exercices de relaxation et de respiration sont souvent d'une grande aide pour favoriser le sommeil.

Constipation

La constipation est un symptôme presque constant au cours de la SLA. Un régime approprié, certains massages abdominaux et des médicaments laxatifs comme le lactulose ou le sorbitol peuvent faciliter le transit intestinal.

Rires et pleurs incontrôlables

Les épisodes de rires ou de pleurs sans rapport avec l'état émotionnel sont très perturbants pour le malade et l'entourage. Certains médicaments, comme l'amitriptyline, un antidépresseur, peuvent réguler ces « crises ».

Hypersalivation et hygiène buccale

La salivation excessive peut poser des problèmes d'inconfort et d'image de soi. Des médicaments tels que l'amitryptiline ou la clomipramine, l'atropine, ou l'ipratropium bromure en spray peuvent être utilisés pour assécher la bouche ou épaissir la salive, mais sont la plupart du temps insuffisants.

Il devient difficile de se brosser les dents et donc de garder une bonne hygiène dentaire. Les soins dentaires doivent être effectués par un dentiste qui connaît la maladie et ses effets. De plus, certains malades atteints de la forme bulbaire de la SLA souffrent d'un épaississement de la langue. Celle-ci peut être nettoyée à l'aide d'une petite éponge ou avec une serviette mouillée.

Un aspirateur de sécrétions peut éventuellement être employé pour nettoyer les résidus d'aliments et éliminer les excès de salive.

Infections respiratoires

La faiblesse des muscles respiratoires et les fausses routes alimentaires à répétition peuvent augmenter le risque d'infections pulmonaires. Des antibiotiques sont parfois prescrits en prévention.

Soins palliatifs

En phase terminale de la maladie, des soins palliatifs sont mis en place. Le but des soins palliatifs est d'offrir la meilleure qualité de vie possible aux malades et de les accompagner en fin de vie. Ce sont des traitements et des soins d'accompagnement physiques et psychologiques, prodigués en institution ou à domicile.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

La vie quotidienne sera bouleversée par la maladie, et certains soins lourds devront éventuellement être prodigués par des aides à domicile, notamment la toilette, l'entretien des appareils de ventilation, les déplacements...

Si une trachéotomie est réalisée, l'adaptation du malade et de son entourage peut nécessiter du temps. Par ailleurs, des règles d'hygiène strictes doivent être respectées, par exemple pour aspirer les sécrétions (ou mucosités) qui se forment dans la trachée du malade. Une garde est indispensable en permanence, de jour comme de nuit, pour réaliser les aspirations. Elle est la plupart du temps laissée à la charge des familles, ce qui nécessite une réorganisation complète du mode de vie.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Dans l'état actuel des connaissances et de la recherche, l'évolution de la SLA est telle que la dégénérescence des neurones est inévitable, quelles que soient les mesures entreprises pour diminuer les symptômes. L'encadrement et le soutien au malade, notamment par les thérapies physiques, permettent d'utiliser au mieux les capacités physiques de la personne malade l'autonomie le plus longtemps possible.

Les différents médicaments et un travail sur soi peuvent rendre certains aspects de la maladie moins difficiles à vivre.

Quels sont les risques des traitements ?

Le riluzole est en général bien toléré. Il peut cependant entraîner des effets indésirables : troubles digestifs, douleurs abdominales, étourdissements, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), fatigue importante. Rarement, il entraîne des réactions allergiques qui nécessitent l'arrêt du traitement. Les autres médicaments proposés peuvent également avoir des effets secondaires gênants qu'il faut signaler au médecin.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

A chaque stade de la maladie, un soutien psychologique est nécessaire pour le malade et pour son entourage.

L'annonce du diagnostic, et donc de la sévérité du pronostic, est un moment extrêmement difficile où se mêlent sentiments d'impuissance, de colère, d'injustice et de désespoir.

L'acceptation de la maladie peut prendre beaucoup de temps, et est d'autant plus difficile que l'évolution peut être extrêmement rapide et que le malade se sent vite prisonnier de son propre corps. Pour le malade, la perte progressive de son autonomie physique est d'autant plus pénible que ses facultés intellectuelles restent intactes et qu'il est parfaitement lucide, témoin de l'évolution de sa maladie. Au-delà de la perte de la mobilité, la perte de la parole et de la capacité à communiquer est particulièrement mal vécue. La SLA s'accompagne très fréquemment de symptômes dépressifs et d'un repli sur soi auquel un psychologue peut aider à faire face.

Le soutien psychologique est également important pour soutenir le malade dans ses décisions, qui sont parfois contraires à ce que souhaiterait la famille, et pour l'aider à voir

« clair » en mettant de côté son ressentiment et sa colère.

Par ailleurs, la maladie bouleverse l'entourage (conjoint et enfants surtout), et tous les médecins s'accordent à dire que les troubles psychologiques sont souvent plus importants chez ces derniers que chez les malades eux-mêmes. Les « aidants » doivent donc bénéficier d'une aide psychologique qui permet d'améliorer leur qualité de vie mais également celle du malade. Cette aide permet aussi d'accompagner le malade dans toutes les démarches et les décisions difficiles à prendre, en respectant ses choix parfois malgré soi.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

La participation active du malade (et de son entourage) aux soins et aux exercices de rééducation est primordiale pour l'efficacité et le bon déroulement de la prise en charge.

Comment se faire suivre ?

La prise en charge doit se faire dans un centre spécialisé dans la SLA.

L'état de santé des personnes atteintes y sera régulièrement évalué (bilan tous les 3 mois), et notamment leur état nutritionnel et leur capacité respiratoire, pour éventuellement mettre en place les mesures nécessaires.

Une évaluation de la force musculaire est également réalisée pour adapter le traitement et les appareillages.

S'il existe des troubles marqués du sommeil, un enregistrement du sommeil et de la respiration nocturne peut être réalisé chez soi ou à l'hôpital (oxymétrie nocturne).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler le traitement en cours, pour éviter les interactions médicamenteuses, et faire part du diagnostic aux médecins. Si une décision concernant le désir ou non de réanimation a été prise par le malade, les proches doivent en faire part aux médecins urgentistes. Par ailleurs, il existe une carte de soins et d'urgence établie par la Direction Générale de la Santé que le malade peut choisir de porter sur lui en permanence et qui donne aux médecins les instructions à suivre en cas d'urgence.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie aujourd'hui. On ne peut que ralentir son évolution.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

Être atteint d'une maladie neurodégénérative est extrêmement difficile à vivre. La perte d'autonomie, parfois rapide, s'accompagne de la sensation pénible d'être une charge pour l'entourage.

Pour les proches, le sentiment d'impuissance et de détresse est également pesant. De plus,

la maladie demande beaucoup d'énergie, de temps et nécessite une adaptation permanente aux besoins du malade (y compris au niveau social ou administratif)… Cependant, il ne faut pas perdre de vue qu'il y a une vie après le diagnostic et que la personne atteinte a besoin de « rebondir » pour accepter de vivre avec sa maladie et ses handicaps. Un accompagnement psychologique et un travail global de maîtrise de soi et de relaxation sont essentiels pour aider le malade à vivre avec la maladie. La prise en charge physique est également capitale car elle permet de maintenir une qualité de vie « acceptable » en prévenant les complications, en aidant à conserver une respiration efficace et surtout en préservant la communication. Les sorties (musées, restaurants, cinéma) et les déplacements sont possibles à l'aide de quelques aménagements et une bonne organisation.

Le soutien de l'entourage est également primordial pour rassurer le malade et l'accompagner le mieux possible. Le soutien psychologique est important à toutes les étapes de la maladie, tant pour le malade que pour les aidants qui doivent aussi s'octroyer des périodes de « répit » pour se soulager. Cela étant, il existe malheureusement peu de structure d'accueil spécialisées pour les malades atteints de SLA.

L'aménagement des conditions de vie ou d'emploi nécessitent parfois l'intervention d'une assistante sociale et/ou d'un ergothérapeute.

De manière générale, les mesures palliatives doivent être évoquées posément et examinées en détail par la famille, les soignants et le malade qui doit mesurer toutes les conséquences de son choix. Il est préférable de prendre une décision dès que possible, avant qu'une intervention d'urgence soit nécessaire et qu'une réponse doive être donnée précipitamment, pour que les décisions de la personne atteinte puissent être respectées.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

L'objectif principal de la recherche est de comprendre ce qui déclenche la maladie et quel est le mécanisme de dégradation des neurones. L'élaboration d'un traitement reste difficile compte tenu de l'état actuel des connaissances. Plusieurs essais cliniques sont néanmoins en cours pour évaluer l'efficacité de molécules qui pourraient ralentir l'évolution de la maladie.

Par ailleurs, les chercheurs étudient les formes familiales de SLA pour comprendre les causes de la maladie. Des souris qui possèdent un gène *SOD1* déficient, et qui présentent certains symptômes de la SLA, sont actuellement à l'étude.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent notamment être fournis par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits.

En France, les personnes qui souffrent d'une SLA peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux.

Le dossier de demande de reconnaissance d'affection longue durée (« ALD », qui impliquent une prise en charge à 100 %) doit être constitué par le médecin traitant, avec éventuellement l'appui du neurologue suivant le malade.

Les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Cette maladie donne droit à la délivrance d'une carte d'invalidité à 80 % avec assistance d'une tierce personne, en théorie dès que le diagnostic est posé. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Vincent Meininger

Centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique- Fédération des maladies du système nerveux
CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Professeur Jean Pouget

Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la sclérose latérale amyotrophique
Hôpital d'adultes de la Timone, Marseille

Professeur Claude Desnuelle

Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la sclérose latérale amyotrophique
CHU Hôpital l'Archet 1, Nice

Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone

ARS

Association les Papillons de Charcot

La sclérose tubéreuse de Bourneville

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la sclérose tubéreuse de Bourneville. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la sclérose tubéreuse de Bourneville ?

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique, principalement caractérisée par le développement de tumeurs bénignes, c'est-à-dire non cancéreuses, qui peuvent toucher différents organes. La peau, le cerveau et les reins sont souvent atteints, les yeux, le cœur, et les poumons le sont moins souvent. Cette maladie se caractérise par la grande diversité de ses manifestations avec une évolution très variable d'une personne à l'autre, allant de formes pratiquement indétectables, limitées à la peau, à des formes plus sévères. Elle a été décrite pour la première fois en 1880 par D.M. Bourneville.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Nous manquons de statistiques précises, mais des estimations ont permis d'évaluer le nombre de personnes atteintes entre 1 sur 7 000 et 1 sur 10 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La STB peut toucher aussi bien les filles que les garçons, quelle que soit leur origine géographique. Elle est présente dès la naissance mais le diagnostic est souvent fait plus tardivement, chez le nourrisson par exemple. Dans certains cas, le diagnostic est posé avant la naissance, après la découverte d'anomalies du fœtus à l'échographie. Mais à l'inverse, le diagnostic peut être porté plus tard, dans l'enfance ou à l'âge adulte. En effet, les symptômes peuvent être tardifs, modérés et parfois inapparents. Le diagnostic n'est alors établi que lors d'un bilan familial après la découverte d'un autre cas.

A quoi est-elle due ?

La STB est une maladie génétique, elle peut être due à l'altération (mutation) de deux gènes. Le premier est le gène *TSC1*, localisé sur le chromosome 9 et le second, le gène *TSC2*,

situé sur le chromosome 16. Ces deux gènes sont des gènes suppresseurs de tumeurs, dont le rôle est d'empêcher leur apparition. Le premier gène commande la production d'une protéine, l'hamartine, et le second contrôle la fabrication d'une autre, la tubérine. L'hamartine et la tubérine doivent s'associer pour être actives ; si l'une des deux protéines est absente ou anormale, le complexe hamartine-tubérine ne se forme pas ou est inactif, c'est-à-dire qu'il ne freine pas la formation de tumeurs. Il n'y a pas de différence notable entre les personnes ayant une maladie liée à l'altération de *TSC1* et celle ayant une forme liée à *TSC2*. Les anomalies (mutations) des gènes *TSC1* et *TSC2* sont très nombreuses et variées et sont difficiles à mettre en évidence. De ce fait, chez certaines personnes, on n'arrive pas à définir l'anomalie.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la STB sont très variées car la maladie peut atteindre de nombreux organes. Elle consiste en l'apparition de lésions en divers endroits du corps. Il y a de grandes différences d'une personne à l'autre. L'énumération de toutes les localisations possibles de la maladie peut paraître très inquiétante mais il faut savoir qu'aucun malade n'a, en même temps, toutes les manifestations que nous allons décrire ci-dessous.

Manifestations cutanées

- Les angiofibromes ou adénomes de Pringle sont présents chez 85 % des personnes atteintes. Ils apparaissent surtout après l'âge de deux ans. Ce sont de petites tuméfactions arrondies, de couleur rouge brunâtre, situées sur les joues, les ailes du nez et parfois le menton. Ces lésions peuvent être très inesthétiques et gêner considérablement les personnes qui en sont porteuses.

Cependant, elles peuvent de plus en plus souvent être traitées.

- Les taches achromiques ou hypomélaniques sont très fréquentes et retrouvées chez 80 % des personnes atteintes. Elles apparaissent souvent précocement, dès la première année de vie. Ce sont des taches de couleur blanche, de taille variable. Cependant, elles ne sont pas spécifiques et peuvent se voir chez des personnes n'ayant pas de sclérose tubéreuse. Par ailleurs, elles peuvent être difficiles à détecter en lumière normale et nécessiter, pour être vues, un éclairage particulier en lumière de Wood (lumière ultra-violette). Cet examen doit être réalisé dans une pièce noire. La tache reflète alors la lumière.

- La « plaque fibreuse du front » est une lésion caractéristique, présente chez 25 % des personnes atteintes. Elle peut apparaître tôt dans la vie. C'est une lésion en relief, rouge.

- Les plaques « peau de chagrin » sont présentes chez 20 à 40 % des malades. Elles peuvent être présentes à la naissance mais surviennent souvent plus tard. Il s'agit d'une région de peau un peu épaissie et décolorée, située souvent dans le bas du dos.

- Les fibro-kératomes des ongles (unguéaux) ou tumeurs de Koenen se voient chez 50 % des malades. Ils apparaissent assez tardivement et sont donc rarement présents chez l'enfant. Ce sont des petites excroissances de chair, de la taille d'un grain de blé, apparaissant à la jonction de la peau et des ongles des pieds ou des mains. Ces fibromes peuvent grossir et devenir gênants car ils peuvent s'accrocher et saigner. Ils peuvent alors être enlevés. Ils apparaissent parfois sous les ongles et entraînent alors une fissure de l'ongle concerné.

- Les *molluscum pendulum* sont des tuméfactions cutanées bénignes, se présentant sous la forme de petites excroissances de peau. On les trouve chez 30 % des personnes atteintes. Ces *molluscum* ne sont pas spécifiques de la STB et peuvent se rencontrer chez des personnes n'ayant pas cette maladie. Cependant, dans la STB, ces *molluscum* ont certaines particularités : ils sont très nombreux et situés à l'arrière du cou et des épaules. Ils n'ont pas de grande valeur pour le diagnostic de l'affection.

Atteintes du système nerveux

Elles sont, elles aussi, variables et peuvent se manifester par une épilepsie, une déficience intellectuelle ou des troubles du comportement.

- L'épilepsie est fréquente et se rencontre chez 60 à 80 % des personnes atteintes. Elle est due à un mauvais fonctionnement intermittent du cerveau, qui se manifeste surtout par des « crises », qui vont se répéter plus ou moins fréquemment. D'ailleurs, le terme « épilepsie » vient du grec et signifie « prendre par surprise, attaquer ».

Ces crises sont dues à une activité anormale des cellules nerveuses du cerveau, les neurones. De manière générale, les neurones communiquent entre eux et avec le reste du corps par le biais de décharges électriques, qui constituent les messages nerveux. Les crises d'épilepsie surviennent lorsqu'un groupe de neurones libère au même moment des décharges électriques de façon soudaine et anormale, un peu comme un orage.

Ces décharges électriques peuvent avoir lieu dans différentes zones du cerveau : elles peuvent être localisées (crises partielles) ou généralisées. Elles peuvent survenir très tôt dans la vie, chez le nourrisson, où elles se manifestent souvent sous la forme de brusques mouvements de flexion des bras (spasmes). Ces spasmes chez le nourrisson sont appelés syndrome de West. Entre les spasmes, si l'enfant n'a pas de signe visible d'épilepsie, son cerveau continue tout de même à mal fonctionner. Ces anomalies sont visibles à l'électroencéphalogramme (enregistrement de l'activité électrique du cerveau). Le syndrome de West n'est cependant pas spécifique de la STB.

Les crises d'épilepsie peuvent aussi commencer plus tard dans la vie. Ces crises peuvent être difficiles à contrôler par les traitements anti-épileptiques. Les crises qui débutent tôt dans la vie et qui sont difficiles à traiter peuvent s'accompagner de difficultés d'apprentissage.

L'épilepsie est essentiellement liée à la présence dans le cerveau des personnes atteintes de certaines tumeurs cérébrales bénignes, les tubers corticaux, qui sont des amas de cellules malformées situés à la périphérie du cerveau (cortex cérébral). Toutefois, il est possible d'avoir des tubers sans faire de crise d'épilepsie. Il existe souvent d'autres tumeurs cérébrales bénignes appelées nodules sous-épendymaires. Il s'agit également d'amas de cellules, situés cette fois à l'intérieur du cerveau. Ces nodules peuvent, dans moins de 5 % des cas, grossir et engendrer une hypertension intra-crânienne, c'est-à-dire un excès de pression à l'intérieur du crâne. Celle-ci peut se manifester par des vomissements répétés, une somnolence, une confusion mentale, ou une augmentation des crises d'épilepsie. Ces grosses tumeurs peuvent être opérées, et le pronostic est généralement bon, sans séquelles, si l'intervention n'a pas lieu trop tard.

- Bien que plus de la moitié des personnes présentant une STB n'aient pas de déficience intellectuelle, certains enfants rencontrent des difficultés d'apprentissage. Dans certains cas, un déficit intellectuel plus important peut même être présent surtout chez les enfants qui ont eu une épilepsie précoce, en particulier un syndrome de West (toutefois, tous les enfants ayant présenté un syndrome de West n'ont pas forcément de déficience intellectuelle).

- Les troubles du comportement sont fréquents. Ils surviennent le plus souvent chez les enfants ayant une déficience intellectuelle. Ces troubles sont variés : de type autistique, hyperactivité avec déficit de l'attention, comportement agressif, troubles du sommeil... et leur intensité diffère d'une personne à l'autre.

Atteinte de l'œil

Elle consiste en des tumeurs bénignes de la rétine (surface du fond de l'oeil qui reçoit les images et les transmet au cerveau sous forme de signaux électriques) appelés phacomes rétiniens, présents chez environ la moitié des personnes ayant une STB. Ces lésions n'entraînent le plus souvent aucune gêne visuelle. Elles sont visibles à l'examen du fond d'œil, un examen qui se pratique avec une petite lampe après avoir dilaté la pupille (le rond noir au milieu de l'œil) par des gouttes. Elles peuvent être difficiles à mettre en évidence.

Atteinte des reins

Cette atteinte est assez fréquente, surtout après l'âge de 10 ans et chez l'adulte. Elle est rare chez le petit enfant. Elle consiste surtout en la présence de tumeurs rénales bénignes, non cancéreuses (angiomyolipomes). Ces tumeurs ne donnent le plus souvent aucune manifestation et sont alors découvertes à l'occasion d'un examen systématique. Plus rarement, elles peuvent être à l'origine de saignements, de douleurs abdominales ou d'augmentation de volume du rein. L'échographie, le scanner et un examen en résonance magnétique nucléaire (IRM) permettent habituellement de porter le diagnostic de cette atteinte rénale.

Atteinte du coeur

Elle est constituée avant tout par la présence d'une ou plusieurs tumeurs bénignes du cœur (rhabdomyome). Ce type de tumeur est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Elles sont présentes avant la naissance et peuvent être découvertes à l'échographie prénatale. Très souvent ces tumeurs n'ont aucune conséquence. Parfois, elles peuvent entraîner un mauvais fonctionnement cardiaque (insuffisance cardiaque) ou des troubles du rythme (irrégularités des battements cardiaques). Souvent ces tumeurs disparaissent spontanément chez le nourrisson.

Atteinte des poumons

Cette atteinte touche presque exclusivement la femme adulte : dans les poumons, se forment de multiples cavités remplies d'air (kystes). On parle de lymphangioléiomyomatose. Ces kystes peuvent entraîner un mauvais fonctionnement respiratoire, causant un essoufflement et une gêne lors de la respiration (insuffisance respiratoire). Le scanner du poumon permet de faire le diagnostic de cette atteinte pulmonaire, y compris chez les personnes qui n'ont pas de symptômes. Parfois, les kystes peuvent entraîner la rupture de l'enveloppe qui entoure le poumon (la plèvre). C'est ce que l'on appelle un pneumothorax. Il entraîne une toux et une douleur thoracique (de type « point de côté ») parfois très violente.

Il peut exister également des épanchements dans la plèvre d'un liquide graisseux (pleurésies chyleuses). On observe aussi parfois, sur le scanner, de petits nodules qui correspondent à un développement bénin de certaines cellules pulmonaires.

Autres atteintes

D'autres organes peuvent être touchés comme le tube digestif, les os... Ces atteintes sont cependant rares et souvent sans conséquence.

On peut aussi signaler la possibilité de gonflements au niveau des gencives qui peuvent saigner et de très fins sillons dans l'émail dentaire, sans risque accru de caries. Une bonne hygiène dentaire est conseillée.

Quelle est son évolution ?

L'évolution de la maladie est extrêmement variable d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille où les malades sont pourtant porteurs d'une anomalie génétique identique. Les personnes modérément atteintes mènent une vie normale, alors qu'à l'inverse, celles ayant une épilepsie non contrôlée par le traitement et/ou une déficience intellectuelle peuvent présenter un handicap assez sévère. L'espérance de vie, quant à elle, est normale dans l'immense majorité des cas. Cependant, assez rarement, certaines complications tumorales rénales ou cérébrales, des crises d'épilepsie prolongées (état de mal épileptique) ou bien une atteinte pulmonaire peuvent conduire à un décès prématuré.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la sclérose tubéreuse de Bourneville ?

Le diagnostic de la STB se fonde avant tout sur les manifestations cliniques. Le plus souvent, ce diagnostic n'est pas très difficile à poser, car à l'âge adulte, 95 % des personnes présentent des signes évocateurs. Il peut, cependant, être moins facile chez l'enfant, ayant des manifestations plus discrètes.

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les examens complémentaires vont aider au diagnostic lorsque les manifestations cliniques sont discrètes. L'examen de la peau sous lumière de Wood permettra de mettre en évidence les taches blanches (achromiques). Le fond d'œil recherchera des phacomes rétiniens, l'échographie rénale des tumeurs et des kystes et l'échographie cardiaque des rhabdomyomes. Un examen en résonance magnétique nucléaire (IRM) peut aussi être proposé. Cet examen permet d'observer le cerveau avec une grande précision et de montrer la présence de lésions caractéristiques de la STB (tubers corticaux ou nodules sous-épendymaires). La mise en évidence de l'anomalie génétique n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic de la maladie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

De nombreuses manifestations présentes dans la STB ne sont pas spécifiques de la maladie et peuvent être tout à fait isolées ou être le symptôme d'une autre affection. C'est le cas notamment des taches dépigmentées qui peuvent s'observer chez des personnes indemnes de toute maladie ou entrer dans le cadre de maladies de la peau (vitiligo, piébaldisme...). Les tumeurs rénales et cardiaques et l'atteinte pulmonaire peuvent aussi survenir chez des personnes n'ayant pas de STB. Par conséquent, c'est surtout l'association de plusieurs manifestations différentes plus que ces manifestations prises isolément, qui permet d'établir le diagnostic de la maladie.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

La maladie est présente dès la naissance et on peut la dépister plus facilement lorsque l'on

a déjà connaissance de cas dans la famille. Pour ce dépistage, l'examen clinique approfondi et les examens complémentaires décrits plus haut sont nécessaires. Si l'anomalie génétique a été mise en évidence, il est possible de la rechercher chez les apparentés de la personne atteinte, sur simple prise de sang.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La STB est une affection autosomique dominante, ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Une personne malade a à chaque grossesse un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants, quel que soit leur sexe. Une personne non atteinte ne transmettra pas la maladie.

Mais souvent, dans deux cas sur trois, l'enfant atteint est né de deux parents indemnes. Il s'agit alors d'une nouvelle mutation (ou néomutation) survenue « par hasard » dans l'ovule ou le spermatozoïde dont est issu l'enfant atteint. Cependant, on ne peut affirmer qu'il s'agit d'une néomutation que si les deux parents ont subi d'une part, un examen clinique soigneux avec des examens complémentaires (examen de la peau à la lumière de Wood, fond d'œil, IRM cérébrale et échographie rénale) et d'autre part, une analyse moléculaire du gène, afin d'éliminer chez eux une forme légère sans symptômes apparents. Lorsqu'aucun des deux parents n'est porteur de la mutation, le risque théorique d'avoir un deuxième enfant atteint est de l'ordre de 1 à 2 % en raison d'un phénomène rare (appelé mosaïque germinale ou mosaïcisme). Dans la mosaïque germinale, l'un des deux parents est porteur de l'anomalie génétique dans certaines de ses cellules reproductrices (ovocytes ou spermatozoïdes), mais pas dans toutes. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant, alors que les parents ne sont pas atteints par la maladie. Il n'est pas possible de mettre en évidence cette mosaïque germinale et par conséquent, de distinguer les couples qui n'ont aucun risque de transmettre la maladie.

Par ailleurs, la STB est une maladie d'expressivité très variable ce qui signifie que les manifestations cliniques sont différentes d'une personne à l'autre notamment sur le plan de la gravité. Les personnes porteuses peuvent même ne ressentir aucune manifestation de l'affection et ainsi ignorer qu'elles sont porteuses du gène muté. Cependant, une personne porteuse du gène muté a forcément des signes, même minimes (par exemple, des lésions au fond d'œil, au cerveau ou aux reins).

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal peut être réalisé dans certaines conditions.

Plusieurs situations sont possibles :

- Dans la première, il y a au moins une personne atteinte de STB dans la famille. Deux cas peuvent alors se présenter :

. Si la mutation est connue dans la famille, le diagnostic prénatal est réalisable par analyse moléculaire du gène, tout en sachant que les manifestations de la maladie varient d'une personne à l'autre.

Le diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique sur des cellules fabriquées par le fœtus. Les deux techniques utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales. L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide

entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait sous anesthésie locale à l'aide d'une seringue. Cet examen est proposé vers la 15e semaine de grossesse.

Le prélèvement des villosités choriales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 11e semaine de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

. Si la mutation n'est pas connue, le diagnostic prénatal est éventuellement possible, mais tardivement par la surveillance des signes échographiques (tumeur cardiaque) et la réalisation d'une IRM cérébrale fœtale à 30 semaines d'absence de règles (aménorrhée). Cependant, ces examens du cœur et du cerveau ne permettent pas de déceler tous les cas de STB avant la naissance.

- Dans la deuxième situation, il n'y a pas de cas dans la famille et l'échographie prénatale a mis en évidence chez le fœtus des rhabdomyomes cardiaques, permettant d'évoquer le diagnostic de STB. Il faut alors réaliser une IRM cérébrale et une étude moléculaire du gène peut être proposée si une amniocentèse est réalisée.

Cependant, quelle que soit la méthode utilisée, le diagnostic prénatal dans cette affection pose un problème car la gravité de la maladie est extrêmement variable, y compris au sein d'une même famille. Il est impossible de prédire à l'avance la sévérité de la maladie. Chaque cas est particulier et le mieux est que les familles concernées rencontrent un médecin généticien pour en discuter.

Une autre possibilité, si la mutation est connue, est le diagnostic préimplantatoire (DPI), qui suppose une fécondation *in vitro*. Le DPI est une technique complexe nécessitant dans un premier temps une stimulation ovarienne, une ponction des ovaires (pour prélever des ovules), un recueil de sperme et une fécondation *in vitro*. Ensuite, on prélève sur les embryons âgés de trois jours deux cellules sur lesquelles on recherche l'anomalie génétique. Seuls les embryons indemnes sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. La probabilité de naissance après un DPI est actuellement de l'ordre de 25 à 30 % à chaque tentative. Il s'agit d'une technique exceptionnellement utilisée du fait de sa complexité.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Pour les parents d'un malade

Comme nous l'avons vu précédemment, la maladie est héritée d'un des deux parents dans environ un cas sur trois. Dans les autres cas, il s'agit d'une mutation survenue chez la personne atteinte (néomutation). Dans ce cas, les parents sont indemnes de la maladie.

Pour les frères et sœurs d'un malade

Les frères et sœurs d'un malade ont un risque sur deux d'être également atteints si l'un des deux parents a la maladie. En revanche, si les parents sont indemnes, en cas de néomutation chez l'enfant atteint, le risque pour les frères et sœurs peut être considéré comme pratiquement nul (sauf dans les très rares cas de mosaïque germinale). Les frères et sœurs indemnes ne transmettent pas l'affection à leur descendance.

Pour les enfants de la personne malade

Le risque de transmission aux enfants est de 50 %, c'est à dire, 1 risque sur 2 à chaque naissance quel que soit le sexe.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique pour la maladie. Cependant, divers traitements permettent de prendre en charge séparément chaque manifestation et complication.

- Les angiofibromes faciaux peuvent être enlevés au laser.

- Au niveau des ongles, les fibromes peuvent être traités par laser, par diathermie (traitement par courant électrique) ou par chirurgie.

- Les crises épileptiques peuvent être difficiles à traiter. De nombreux médicaments anti-épileptiques sont disponibles. Ils seront choisis en fonction du type d'épilepsie et de l'âge du malade. Cependant, il n'est pas toujours facile de trouver le juste équilibre permettant de contrôler les crises et d'éviter les effets indésirables du traitement anti-épileptique (somnolence ou aggravation des troubles du comportement). Le traitement chirurgical de certaines lésions cérébrales localisées, à l'origine de crises épileptiques, est parfois possible.

- Les angiomyolipomes rénaux peuvent être traités par embolisation sélective, ce qui consiste à boucher les artères qui nourrissent la tumeur. Cette embolisation est réalisée à l'occasion d'une radiographie des artères (artériographie). Elle permet de mieux préserver les reins, et peut être réalisée de manière préventive lorsque les tumeurs sont grosses et risquent de se compliquer. C'est la raison pour laquelle une surveillance régulière des reins est préconisée. Dans certains cas, si on n'a pas le choix, il faut enlever une partie du rein par chirurgie (néphrectomie partielle).

- Les rhabdomyomes cardiaques diminuent de taille habituellement avec le temps. S'ils entraînent un mauvais fonctionnement cardiaque (insuffisance cardiaque), il peut être nécessaire de mettre en place un traitement par des médicaments en attendant la régression de la tumeur.

- L'atteinte pulmonaire peut nécessiter un traitement par certaines hormones (progestérone), très exceptionnellement une greffe (transplantation) des poumons.

- Enfin, les troubles du comportement et la déficience intellectuelle nécessitent une prise en charge médico-éducative précoce avec la participation de psychiatres, de rééducateurs (kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes...) et d'éducateurs.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, car la STB est une maladie chronique qui peut dans certains cas être très invalidante. Un soutien psychologique est également nécessaire pour les parents au moment du diagnostic et par la suite, pour les aider à mieux accompagner leur enfant.

Comment se faire suivre ?

Le suivi de la maladie nécessite de recourir à plusieurs spécialistes : généticiens, neuropédiatres et neurologues, psychologues, dermatologues... Il existe en France des consultations multidisciplinaires où tous ces spécialistes sont réunis. Vous pouvez en trouver les coordonnées en appelant Maladies Rares Info Services ou sur le site Orphanet (www.orphanet.fr). Par ailleurs, le médecin traitant (pédiatre ou généraliste) a aussi un rôle important à jouer, car il est souvent le premier consulté en cas d'urgence. Il peut aussi coordonner l'intervention des différents spécialistes.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les situations d'urgence sont surtout représentées par les crises épileptiques. Si celles-ci ne cèdent pas spontanément dans un court délai, le malade devra être transféré dans un service d'urgence afin d'éviter l'installation d'un état de mal épileptique, pouvant laisser des séquelles. La survenue de vomissements répétés, d'une somnolence ou d'une confusion mentale peut traduire une augmentation de la pression à l'intérieur du crâne (hypertension intracrânienne) et nécessiter une prise en charge en urgence. A l'âge adulte, les lésions rénales peuvent saigner, éventuellement abondamment, et nécessiter un traitement urgent.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Les conséquences de la maladie sur les conditions de vie sont très variables d'une personne à l'autre et dépendent surtout de l'existence d'une déficience intellectuelle et de troubles du comportement. En effet, ces manifestations peuvent empêcher un enfant de suivre une scolarité en milieu normal et un adulte d'avoir une vie autonome. En l'absence de telles manifestations, les personnes atteintes mènent une vie normale.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches se poursuivent sur le plan génétique afin d'établir des corrélations entre le type de mutation et les manifestations cliniques (corrélations génotype-phénotype) et pour essayer de mieux comprendre les mécanismes en cause dans la maladie. En effet, cette meilleure compréhension permettra peut-être de déboucher sur de nouvelles thérapeutiques.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale, en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé pour les enfants atteints d'une déficience intellectuelle en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes qui ne peuvent travailler ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est régie par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Marie-Claire Malinge

Service de génétique
CHU, Angers

Docteur Renaud Touraine

Service de génétique
CHU Hôpital Nord, Saint-Etienne

Professeur Jean-François Cordier

Centre de référence pour les maladies orphelines pulmonaires
Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, Bron

Professeur Pierre Wolkenstein

Centre de référence des neuro-fibromatoses
Hôpital Henri Mondor, Creteil

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville

La sphérocytose héréditaire

Maladie de Minkowski-Chauffard

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur la sphérocytose héréditaire. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que la sphérocytose héréditaire ?

La sphérocytose héréditaire, aussi appelée maladie de Minkowski-Chauffard, est une maladie génétique se caractérisant par des globules rouges anormaux, petits et sphériques (appelés « sphérocytes » d'où le nom sphérocytose). Les globules rouges sont les cellules du sang qui transportent l'oxygène et le distribuent dans tout l'organisme. L'anomalie des globules rouges les fragilise et entraîne leur destruction excessive, ce qui peut provoquer une anémie (baisse du nombre de globules rouges), une jaunisse, et une augmentation du volume de la rate. Lorsque l'anémie est importante, elle se traduit par une pâleur, une fatigue, un essoufflement...

La sévérité de la sphérocytose varie énormément d'une personne à l'autre, et surtout d'une famille à l'autre.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de la sphérocytose héréditaire est d'environ une personne sur 5 000 dans les populations d'origine nord-européenne. Les formes légères de la maladie n'étant pas toujours reconnues, la prévalence réelle est peut-être plus élevée.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

Cette maladie héréditaire atteint autant les hommes que les femmes, surtout d'origine nord-européenne et nord-américaine. Elle existe dans les autres populations mais est plus rare. Le diagnostic de cette maladie est souvent établi chez les nouveau-nés ou les enfants, mais elle peut se manifester à n'importe quel âge.

A quoi est-elle due ?

La sphérocytose héréditaire est causée par une anomalie des globules rouges, et plus précisément une anomalie de la membrane des globules rouges. Lorsqu'un des constituants de leur membrane est altéré, les globules rouges se déforment de façon anormale : ils sont alors plus fragiles et sont rapidement détruits.

Normalement, un globule rouge a la forme d'un disque dont chaque face est un peu creuse (on parle de disque biconcave), comme le montre la *figure 1*.

Figure 1
Globules rouges normaux, en forme de disques biconcaves.
(http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=anemie_vue_ensemble_pm)

En cas de sphérocytose, les globules rouges fragilisés perdent des fragments de leur membrane et se déforment progressivement, prenant une forme de petite sphère (voir *figure 2*) : on les appelle « sphérocytes ». Dans le sang, on trouve donc un mélange de globules rouges normaux, pas encore déformés, et de sphérocytes.

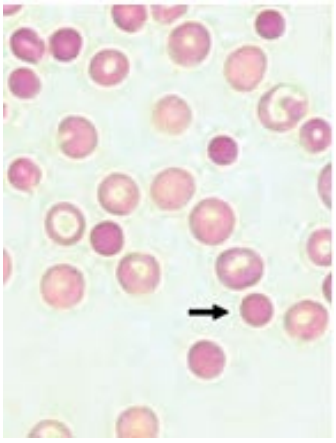


Figure 2
La flèche noire montre un sphérocyte, petit et sphérique, à côté de globules rouges normaux.
(http://www.medvet.umontreal.ca/patclin/banq_im/hematologie/Spherocytes.htm)

La fabrication des protéines de la membrane des globules rouges est « commandée » par des gènes. Lorsqu'un de ces gènes est altéré (muté), il ne peut pas donner les informations nécessaires à la production du composant membranaire : cela résulte donc en la fabrication d'une membrane anormale.

La maladie (c'est-à-dire la mutation du gène) est transmise par l'un des parents, ou par les deux. Elle peut aussi apparaître spontanément. C'est une maladie que l'on retrouve généralement chez plusieurs membres d'une même famille.

Est-elle contagieuse ?

Non, la sphérocytose héréditaire n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la maladie sont extrêmement variables d'un malade à l'autre. Certains enfants sont sévèrement atteints et ont des symptômes très marqués dès la naissance, alors que d'autres n'ont aucun symptôme pendant des années (on dit qu'ils sont « asymptomatiques »). Mais dans beaucoup de cas (environ 2/3), la maladie apparaît dans la première année de vie, voire rapidement après la naissance. Les formes modérées sont les plus fréquentes, et elles se manifestent par une jaunisse, une anémie peu importante et parfois l'augmentation du volume de la rate.

Jaunisse

Chez le nouveau-né, le premier signe est le plus souvent une jaunisse (ou ictère), c'est-à-dire une coloration jaune de la peau et des yeux. Cependant, toutes les formes ne se manifestent pas si vite après la naissance, et certains bébés atteints n'ont pas de jaunisse. Il arrive aussi que la première jaunisse survienne plus tard dans la vie, à un moment où l'anémie s'aggrave et la maladie se manifeste de façon plus importante (souvent à l'occasion d'une infection).

Anémie

Par la suite, généralement au-delà de l'âge d'un mois, une anémie peut survenir. L'anémie désigne un manque de globules rouges ou d'hémoglobine, le pigment rouge présent dans les globules et qui permet de transporter l'oxygène. Comme les sphérocytes sont anormalement fragiles, ils sont facilement détruits ce qui entraîne une diminution du nombre total de globules rouges. Le résultat de cette anémie est un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse. Lorsque l'anémie est assez sévère, le malade peut être pâle, ressentir des difficultés à respirer (essoufflement), et une accélération des battements du coeur (palpitations). Du fait de ces épisodes de fatigue, le malade peut être anormalement irritable. Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'anémie peut se manifester par des difficultés alimentaires et/ou un sommeil anormalement lourd et profond (hypersomnie).

Le plus souvent, l'anémie est légère ou modérée, mais elle est parfois très sévère (pouvant mettre la vie en danger et nécessiter une transfusion urgente) ou au contraire absente.

Augmentation du volume de la rate (splénomégalie)

La rate est un organe situé en haut à gauche de l'abdomen et dont un des rôles est de filtrer le sang et d'éliminer les substances nocives (bactéries, toxines...). En cas de sphérocytose, son volume augmente chez la plupart des malades. C'est ce qu'on appelle la splénomégalie : lorsqu'elle est légère, elle ne présente pas de gêne pour le malade. Quand le volume est trop important, une sensation de lourdeur ou d'inconfort dans l'abdomen peut apparaître ainsi que, plus rarement, des douleurs vives au niveau de la rate.

En cas de formes modérées, la splénomégalie peut être la seule manifestation de la maladie.

Ces symptômes fluctuent au cours du temps, et sont accentués par les infections. Chez les personnes asymptomatiques, ces différents symptômes n'apparaissent qu'au moment d'une infection, ce qui fait que la maladie peut être découverte tardivement.

En général, on distingue trois formes :

- la forme légère, qui concerne 20 à 30 % des cas. Les personnes atteintes de cette formes n'ont pas d'anémie, une splénomégalie et/ou une jaunisse très légères, et peuvent n'être

diagnostiquées qu'à l'âge adulte.

- La forme modérée, qui représente 60 à 75 % des cas. L'anémie est plus marquée, tout comme la jaunisse, et un traitement est souvent nécessaire.

- La forme sévère, concernant 5 % à 10 % des cas, peut mettre la vie en danger et nécessite une prise en charge dès la naissance et parfois des transfusions répétées.

Par ailleurs, la sphérocytose héréditaire peut entraîner la formation de calculs (sorte de cailloux) à l'intérieur de la vésicule biliaire (lithiase biliaire) relativement tôt dans la vie. Le plus souvent, ces calculs ne sont pas gênants, mais ils peuvent brutalement provoquer de vives douleurs abdominales, souvent après un repas (coliques hépatiques ou biliaires).

Très rarement, les enfants souffrent d'anomalies du développement, et notamment d'un retard de croissance ou d'un retard de puberté.

Comment expliquer les symptômes ?

La rate joue entre autres un rôle de filtre en débarrassant le sang des éléments inutiles ou nocifs, comme les débris cellulaires ou les virus, par exemple. Les sphérocytes étant des globules rouges anormaux, ils sont éliminés par la rate. L'activité d'épuration de la rate étant augmentée, son volume augmente parallèlement (hypersplénisme) : c'est la splénomégalie (grosse rate) retrouvée chez la plupart des malades.

Par ce biais, contrairement aux globules rouges normaux qui vivent environ 120 jours dans la circulation sanguine, les sphérocytes sont éliminés très rapidement : on parle d'hémolyse, littéralement « destruction du sang ». Or, les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse, substance gélatineuse située à l'intérieur des os. En réaction à l'hémolyse, la moelle osseuse va fabriquer plus de globules rouges pour tenter de remplacer ceux qui sont détruits. Soit la synthèse de nouveaux globules rouges est insuffisante, ce qui entraîne une anémie plus ou moins importante, soit la moelle osseuse compense la destruction excessive des globules rouges et il n'y a pas d'anémie (hémolyse compensée).

Par ailleurs, l'anomalie de membrane rend les sphérocytes très fragiles, susceptibles de se casser facilement lorsqu'ils circulent dans les vaisseaux. Or, lorsqu'ils se cassent, ils libèrent l'hémoglobine qui est transformée en bilirubine, un pigment brun-jaune. C'est cette bilirubine libre qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de la jaunisse (ictère). C'est également elle qui risque de s'accumuler dans la vésicule biliaire et de former des calculs.

Quelle est son évolution ?

L'évolution de la maladie dépend de sa sévérité. Généralement, l'anémie évolue par poussées, avec des épisodes d'aggravation de l'anémie qui sont favorisées ou déclenchées par des infections, un traumatisme ou encore une grossesse. Ces crises s'accompagnent de fatigue et parfois de jaunisse.

Certaines crises, appelées crises aplasiques, sont moins fréquentes mais plus sérieuses. Elles sont souvent liées aux infections par le parvovirus B19 (qui provoque la « cinquième maladie », une affection fréquente qui passe souvent inaperçue chez les enfants). Chez les personnes atteintes de sphérocytose, cette infection entraîne une chute brutale du nombre de globules rouges, pouvant causer transitoirement fièvre, maux de tête, douleurs abdominales, perte d'appétit. C'est à l'occasion de ce type de crises qu'on découvre parfois la maladie chez des personnes qui n'ont aucun symptôme le reste du temps. Cette maladie n'est contractée qu'une seule fois dans la vie (comme la varicelle), mais l'anémie qui en

découle peut être importante et nécessiter une ou deux transfusions.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de la sphérocytose héréditaire ?

Selon les manifestations de la maladie, le diagnostic est plus ou moins facile à faire. La maladie peut passer longtemps inaperçue, mais elle peut aussi être suspectée rapidement après la naissance, notamment en raison de la jaunisse. Cela étant, beaucoup de bébés ont une jaunisse qui disparaît spontanément après quelques jours et qui n'est liée à aucune maladie, ce qui rend le diagnostic plus difficile.

En fait, les médecins posent le diagnostic de sphérocytose sur l'observation d'un ensemble de symptômes. L'existence d'une anémie et/ou d'une jaunisse chez les autres membres de la famille ou chez l'un des parents conforte ce diagnostic, puisqu'il s'agit d'une maladie héréditaire (transmise par les parents) dans la plupart des cas.

Le diagnostic est confirmé par des analyses de sang effectuées dans des laboratoires spécialisés.

Lorsque le diagnostic est posé chez un nouveau-né, une enquête familiale s'impose chez les parents et les frères et sœurs, pour rechercher d'autres cas dans la famille.

En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

A partir d'une prise de sang, le laboratoire réalise une analyse pour mettre en évidence la présence de sphérocytes à un taux variable selon la sévérité de la maladie (*figure 2*). Ils peuvent parfois être absents. L'analyse de sang permet aussi de constater une augmentation de la production de globules rouges par la moelle osseuse, avec ou sans anémie (hémolyse compensée).

L'étude de la résistance de la membrane des globules rouges se fait également en laboratoire grâce à différents tests : « test de fragilité osmotique » (en cas de sphérocytose, les globules rouges résistent moins bien aux pressions auxquelles ils sont soumis que lorsqu'ils sont normaux), « cytométrie de flux » (permettant d'évaluer le nombre de globules rouges et d'étudier leur forme), « ektacytométrie » (étudiant la déformabilité et la fragilité des globules).

Si cela est nécessaire, des laboratoires spécialisés peuvent analyser les protéines de la membrane des globules rouges afin de repérer quelle est la protéine défectueuse et quelle est l'anomalie génétique en cause dans la maladie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

On peut confondre la sphérocytose héréditaire avec d'autres anémies « hémolytiques », c'est-à-dire qui sont également dues à une destruction excessive des globules rouges. Les symptômes peuvent en effet être les mêmes, notamment dans les anémies hémolytiques auto-immunes (liées à un dysfonctionnement du système immunitaire), ainsi que dans les autres maladies génétiques liées à une anomalie des globules rouges (drépanocytose, thalassémies...).

La présence de sphérocytes dans le sang oriente le diagnostic mais peut être retrouvée dans d'autres maladies sanguines. D'autres tests permettent d'orienter le diagnostic.

Le taux de réticulocytes

Les réticulocytes sont les cellules à partir desquelles sont formés les globules rouges. Lorsqu'il y a une destruction excessive de globules rouges, les réticulocytes sont produits en grande quantité pour compenser ce déficit. Leur nombre est donc augmenté en cas de sphérocytose, ce qui n'est pas le cas dans toutes les anémies.

Le test de Coombs

Ce test, réalisé en laboratoire, permet d'écarter certaines causes d'anémie. Ce test est négatif en cas de sphérocytose héréditaire.

Enfin, chez les nouveau-nés, le diagnostic peut être plus difficile à faire, car leur système sanguin est encore immature et donc moins facile à étudier. Il n'y a pas d'anémie à la naissance dans la grande majorité des cas (elle ne survient que secondairement). Par ailleurs, il existe d'autres maladies qui provoquent une destruction prématurée des globules rouges, comme les incompatibilités sanguines foeto-maternelles (survenant dans certains cas où les groupes sanguins de la mère et du bébé sont différents). Cette hypothèse doit donc être écartée à la naissance.

Cela étant, le tableau clinique ainsi que l'existence d'antécédents de la maladie dans la famille, combinés à ces quelques tests sanguins simples permettent généralement au médecin d'établir le diagnostic rapidement.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La sphérocytose héréditaire, comme son nom l'indique, se transmet de génération en génération dans la plupart des cas (75 à 80 %). On dit alors qu'elle se transmet de façon autosomique dominante, ce qui signifie qu'un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à chacun de ses enfants, quel que soit leur sexe (*figure 3)*.

Dans 15 à 20 % des cas, la transmission se fait de façon récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes et ne sont pas malades). Dans ce cas, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1/4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade (*figure 4*). Ces formes récessives sont généralement plus sévères.

Enfin, dans les 5 à 10 % de cas restants, aucun des parents n'a de gène muté, et une nouvelle mutation est apparue spontanément chez l'enfant. Cette mutation, dite *de novo*, est elle-même transmissible à la descendance sur un mode dominant.

Le risque de transmettre la maladie à ses enfants dépend donc du type de mutation en cause, et il est fortement conseillé de consulter un généticien (dans un centre de génétique médicale) pour une évaluation précise du risque et pour recevoir les explications appropriées.

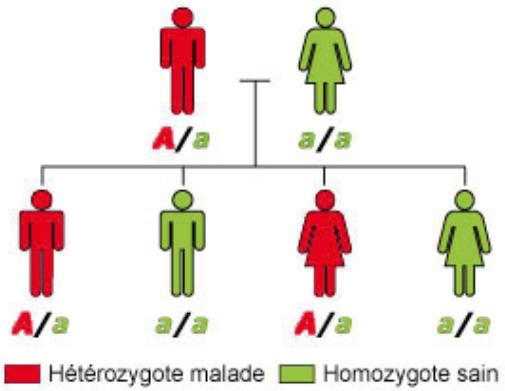


Figure 3
Illustration de la transmission autosomique dominante
Un des parents porte le gène muté (A) et est atteint de sphérocytose (en rouge)
Un enfant sur deux reçoit le gène défectueux « A » de son père et hérite de la maladie.
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques
(http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/1-AD/AD-1.png)

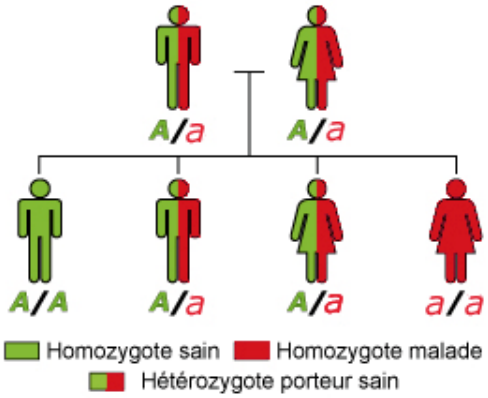


Figure 4
Illustration de la transmission autosomique récessive, qui concerne 15 à 20% des cas de sphérocytose.
Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la sphérocytose héréditaire (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.
L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Orphaschool. Transmission des maladies génétiques
(http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png)

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Pour les parents ayant déjà donné naissance à un enfant sévérement malade, et si la mutation en cause a été identifiée, il est possible de faire un diagnostic prénatal à la demande du couple. C'est une situation exceptionnelle.

Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie, et si oui de proposer une éventuelle interruption médicale de grossesse. Dans l'immense majorité des cas, la sphérocytose héréditaire ne justifie pas un diagnostic prénatal.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le diagnostic d'un cas de sphérocytose héréditaire dans une famille peut mener à la recherche de la maladie chez les autres membres de la famille (enquête familiale). Cette recherche permet entre autres de détecter l'anomalie chez des personnes qui n'ont pas (encore) de symptômes (diagnostic présymptomatique). Si une mutation dans un gène a été identifiée, une consultation avec un généticien est souhaitable avant d'entreprendre une enquête familiale et des analyses de biologie moléculaire.

Dans la famille, lorsqu'une personne atteinte de sphérocytose contracte une infection par le parvovirus B19, une aggravation de l'anémie doit être recherchée chez tous les membres atteints de sphérocytose de la famille n'ayant pas encore eu l'infection. En effet, cette infection étant contagieuse, une anémie sévère peut se déclarer chez les autres personnes atteintes.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Le traitement dépend bien évidemment de la sévérité de la maladie.

Prise en charge de la jaunisse

Chez les nouveau-nés présentant une jaunisse sévère, une prise en charge rapide peut être nécessaire, car l'excès de bilirubine (le pigment jaune libéré par les globules rouges) dans le sang est toxique pour le cerveau à partir d'un certain seuil. Pour abaisser les concentrations sanguines de bilirubine, le bébé peut être exposé à des rayons ultraviolets, à l'aide d'un incubateur à lampe « bleue » spécialement conçu à cet effet.

Lorsque cette mesure thérapeutique ne suffit pas, un autre traitement peut être entrepris en unité spécialisée : l'exsanguino-transfusion, qui consiste à remplacer l'intégralité du sang du nouveau-né par le sang compatible d'un donneur. C'est une mesure assez lourde qui concerne peu de cas, mais qui offre de bons résultats.

Prise en charge de l'anémie

Lorsque l'anémie est grave et persistante, ce qui est le cas dans les formes sévères de la maladie, des transfusions régulières doivent être réalisées. La transfusion consiste à injecter des globules rouges au malade pour maintenir un niveau acceptable de globules rouges dans le sang. Les transfusions doivent être répétées aussi souvent que nécessaire, lorsque les nouveaux globules meurent et que les symptômes de l'anémie réapparaissent.

Pendant la première année de vie, des injections d'érythropoïétine (EPO) pourraient limiter les transfusions, mais cela doit encore être confirmé par des études sur les malades. L'érythropoïétine est une hormone produite normalement par les reins et le foie. Elle favorise la production des globules rouges et stimule donc le processus de remplacement des globules rouges détruits.

Par ailleurs, dans les formes modérées et sévères de sphérocytose, il est recommandé de prendre des compléments en folates (ou acide folique) par voie orale. Les folates participent à la fabrication des nouveaux globules rouges et sont donc bénéfiques en cas d'anémie.

Prise en charge des calculs biliaires

Le traitement des calculs dans la vésicule biliaire, s'il y en a, se fait uniquement en cas de douleurs ou de complications. Il consiste à retirer chirurgicalement la vésicule biliaire (cholécystectomie).

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

La prise en charge définitive de la sphérocytose héréditaire est possible en retirant la rate par chirurgie. Appelée splénectomie, cette opération consiste à retirer tout (splénectomie totale) ou une partie de la rate (splénectomie subtotale), et donc à éliminer le siège de destruction des globules rouges.

Lorsqu'il n'y a plus de rate, l'anomalie des globules rouges persiste (ils sont toujours sphériques), mais ceux-ci ne sont plus détruits de manière excessive et ils peuvent exercer leur fonction de transporteur d'oxygène. Il n'y a donc plus d'anémie ni de jaunisse.

La splénectomie n'est pas nécessaire dans les formes légères. Cependant, elle peut être conseillée dans les formes modérées et sévères dans lesquelles il existe une hémolyse grave et/ou une fatigue permanente.

L'ablation de la rate comporte néanmoins des risques au long cours, et c'est pour cela que la décision doit être prise au cas par cas après concertation avec les médecins. En effet, la rate intervient dans la défense contre certains microbes, notamment le pneumocoque, responsables d'infections potentiellement graves. Son ablation rend donc les personnes plus vulnérables à ces infections. C'est pourquoi il est généralement recommandé d'attendre l'âge de 5-6 ans avant d'enlever toute la rate. Des mesures préventives sont systématiquement mises en place avant une splénectomie, à savoir la réalisation de certaines vaccinations et de leurs rappels (notamment contre le pneumocoque, les méningocoques et l'Haemophilus influenzae b, qui cause des méningites) et la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant les 5 ans suivant l'opération. Les personnes n'ayant plus de rate (on dit « aspléniques ») seront plus sensibles aux infections que les autres, et ce durant toute leur vie : il faudra donc qu'elles soient particulièrement vigilantes en cas d'infection et qu'elles se fassent soigner rapidement.

Néanmoins, la mise en place progressive de nouvelles pratiques chirurgicales consistant à laisser une petite partie de la rate (splénectomie subtotale) pourrait permettre de préserver une partie des fonctions de défense immunitaire de la rate.

Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels en sont les risques ?

Aujourd'hui, on peut considérer que les transfusions ne présentent plus de risque, tant les précautions prises sont importantes (contrôles rigoureux du sang prélevé sur les donneurs, filtration avant transfusion, compatibilité entre le sang du donneur et le malade). Des réactions sans conséquences graves, comme une éruption cutanée (urticaire) ou de la fièvre, peuvent parfois survenir. De même, la photothérapie utilisée chez le nouveau-né pour lutter contre la jaunisse se fait en respectant des règles strictes (protection des yeux, évaluation des doses maximales de lumière ultraviolette). Quant au traitement par l'érythropoïétine, il pourrait à l'avenir limiter les transfusions. Ces traitements suffisent dans certains cas, mais seule la splénectomie apporte une amélioration définitive. Si les résultats de cette opération sont spectaculaires dans la majorité des cas, elle entraîne des risques d'infection graves malgré les mesures de prévention. Bien que les vaccins et que les antibiotiques

soient efficaces, ils n'assurent pas une protection complète contre toutes les infections. Les risques d'infections graves persistent toute la vie, et doivent être bien compris par tous les membres de la famille ayant subi une splénectomie.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les transfusions nécessitent une hospitalisation et un suivi régulier. La splénectomie implique un suivi médical régulier, des rappels vaccinaux et la prise d'antibiotiques sur de longues périodes pour éviter les infections.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Les personnes qui le souhaitent, et pour qui la maladie ou le risque de transmission aux enfants est source d'angoisse, peuvent évidemment bénéficier d'un soutien psychologique.

Comment se faire suivre ?

Le suivi se fait dans un centre spécialisé dans les maladies du globule rouge et, plus généralement, dans une consultation hospitalière d'hématologie.

La découverte d'une sphérocytose chez le nouveau-né nécessite un suivi régulier du taux d'hémoglobine durant la première année de vie. Par la suite, si l'enfant ou l'adulte est pâle, fatigué, dort mal, ou présente une jaunisse, il est important de faire rapidement une prise de sang pour étudier le taux d'hémoglobine, car une chute brutale des globules rouges peut toujours survenir. Mais si le malade supporte bien l'anémie, une visite de routine annuelle est généralement suffisante.

Par ailleurs, en cas de douleurs abdominales, surtout en haut à droite du ventre, sous les côtes, (là où se trouve la vésicule biliaire), il faut rapidement consulter : une échographie peut être nécessaire pour vérifier qu'il n'y a pas de calculs.

Par ailleurs, en cas de signes d'infection (notamment poussée de fièvre, toux), les personnes aspléniques (à qui on a retiré la rate) doivent consulter leur médecin en urgence, car certaines infections peuvent avoir des conséquences graves. De plus, des précautions particulières s'imposent, par exemple en voyage, la personne asplénique devant se munir des antibiotiques nécessaires en cas d'infection.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est impératif de signaler à l'équipe soignante si l'enfant (ou l'adulte) a subi une splénectomie.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie héréditaire.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne dépendent bien évidemment de la sévérité de la maladie et de ses manifestations. Cependant, la sphérocytose ne met pratiquement jamais le pronostic vital en jeu, et elle n'entraîne pas de restrictions particulières ou de modification radicale du mode de vie.

Le plus souvent, les symptômes sont plus impressionnants dans la première année de la vie (lorsque la maladie se révèle tôt). Par la suite, il peut exister une fatigue chronique mais la plupart des enfants tolèrent relativement bien leur faible taux d'hémoglobine.

Plus tard dans la vie, la splénectomie apporte une amélioration très satisfaisante avec disparition définitive des symptômes.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche concerne surtout l'amélioration du traitement et des pratiques chirurgicales (réduire les risques de la splénectomie notamment, ainsi que les risques liés à la jaunisse du nourrisson). Par ailleurs, de nouveaux tests sont progressivement mis en place pour améliorer le diagnostic.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Il n'existe pas d'association pour cette maladie. Cependant, il existe un service permettant d'entrer en contact avec d'autres malades francophones atteints de la même pathologie. Il est possible de s'y inscrire sur le site **www.orphanet.fr** dans la rubrique « Service aux malades » ou par téléphone en appelant **Maladies Rares Info Services** (numéro Azur 0 810 63 19 20).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes atteintes de sphérocytose héréditaire peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Le dossier de demande de reconnaissance d'affection de longue durée (« ALD », impliquant une prise en charge à 100 %) doit être constitué par le médecin traitant.

Certains malades, selon leur état de santé, ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Brigitte Bader-Meunier - Docteur Corinne Guitton - Professeur Gil Tchernia

Centre de référence pour les maladies génétiques de l'érythrocyte et de l'érythropoïèse (hors drépanocytose)
CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Alliance Maladies Rares

Association Française des Conseillers en Génétique

Le kératocône

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le kératocône. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le kératocône ?

Le kératocône correspond à une déformation de la cornée (le revêtement transparent de l'iris et de la pupille de l'œil) qui s'amincit progressivement, perd sa forme sphérique normale et prend une forme de cône irrégulier (*figure 1*). En effet, le mot kératocône, d'origine grecque, signifie «cornée conique».

Cette déformation, survenant souvent vers la fin de l'adolescence, engendre des troubles de la vision (vue brouillée et déformée et mauvaise vision de loin) qui nécessitent le port de lentilles spécialisées. Le kératocône atteint généralement les deux yeux, mais pas avec la même sévérité.

Figure 1
Déformation conique de la cornée caractéristique du kératocône.
http://www.snof.org/maladies/keratocone.html#definition

Combien de personnes sont atteintes de kératocône ?

Il y a d'importantes discordances dans les estimations du nombre de personnes atteintes de kératocône, mais beaucoup d'études estiment que la prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) est comprise entre une personne sur 2000 et une sur 500. Les variations sont dues aux différents critères diagnostiques et méthodes de détection, certaines formes légères de kératocône pouvant passer inaperçues. En outre, si elle est souvent isolée, cette déformation oculaire peut être associée à d'autres maladies plus complexes.

Qui peut en être atteint ?

Le kératocône touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique, même s'il semble que les Asiatiques soient plus affectés.

Le kératocône est habituellement découvert à la puberté (entre 10 et 20 ans), mais il peut survenir à tout âge (82 % des cas débutent toutefois avant 40 ans).

A quoi est-il dû ?

La cornée est la lentille transparente à travers laquelle on perçoit l'iris coloré et la pupille noire centrale. Normalement, la cornée a une forme arrondie régulière (*figure 2*). Chez les personnes ayant un kératocône, le centre de la cornée s'amincit et forme une protubérance conique et irrégulière qui perturbe la vision.

On ne connaît pas encore les causes exactes du kératocône, mais il s'agit probablement d'une maladie génétique : même si aucun gène spécifique n'a été identifié, le fait que plusieurs membres d'une même famille puissent être atteints et que la maladie se développe presque systématiquement dans les deux yeux appuie la thèse d'une implication génétique. Une recherche est actuellement en cours pour identifier le ou les éventuel(s) gène(s) impliqué(s).

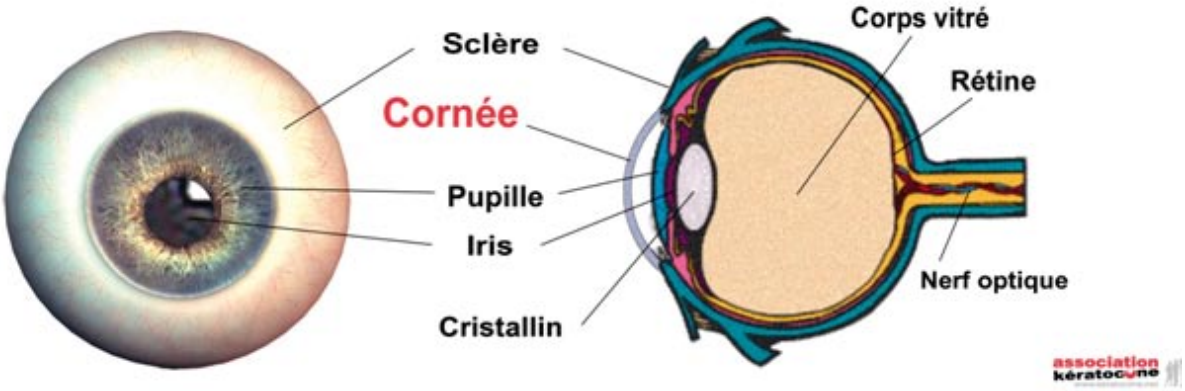


Figure 2
La cornée est normalement arrondie et régulière.
(Gentillesse : Association Keratocône)

En plus de la susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux sont nécessaires à l'apparition des symptômes cliniques de la maladie. Les contraintes mécaniques (comme le fait de se frotter les yeux ou encore le port de lentilles de contact) pourraient par exemple contribuer à déclencher la maladie. Comme le kératocône apparaît après la puberté, des hormones pourraient aussi être en cause.

En outre, il se trouve que beaucoup de patients souffrant de kératocône ont une prédisposition aux allergies, et développent souvent un eczéma et/ou une conjonctivite allergique. Il semble donc qu'il existe un lien entre allergie et kératocône dont les mécanismes ne sont pas clairement établis.

Par ailleurs, le kératocône survient souvent chez des personnes ayant une autre maladie, génétique ou ophtalmologique, comme par exemple le syndrome de Marfan, la trisomie 21, la rétinite pigmentaire ou l'amaurose congénitale de Leber (maladie familiale grave des yeux). Ainsi, 5 à 6 % des personnes trisomiques présentent un kératocône. On ne sait pas si ces maladies ont des caractéristiques génétiques favorisant la du kératocône, ou si elles

sont directement impliquées dans la pathologie.

Est-il contagieux ?

Non, le kératocône n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Les symptômes du kératocône varient selon les individus et peuvent être de légers à graves. Le plus souvent, les deux yeux sont touchés (dans 90 % des cas) mais il est fréquent que le kératocône ne soit diagnostiqué que d'un seul coté, le délai d'apparition dans le deuxième oeil étant très variable et pouvant atteindre plusieurs années.

Dans les premiers stades, le kératocône entraîne une vision floue (sensation de brouillard) et déformée (astigmatisme). Cette baisse de l'acuité visuelle est surtout ressentie en vision de loin (myopie) et est souvent associée à une sensibilité excessive à la lumière (photophobie), à un éblouissement et à une irritation oculaire (yeux larmoyants). À mesure que le kératocône évolue, l'astigmatisme et la myopie s'accentuent.

Comme la déformation de la cornée est irrégulière, la vision subit une grande distorsion. La vue est brouillée, comparable à ce qu'on voit derrière une vitre quand il pleut beaucoup. Les images peuvent même paraître dédoublées ou multiples.

Les personnes atteintes de kératocône doivent changer souvent de lunettes, car celles-ci deviennent vite impuissantes à corriger l'astigmatisme.

Dans les stades avancés, la cornée se déforme et s'amincit tellement que des cicatrices apparaissent et l'opacifient, rendant la vision d'autant plus trouble.

Mais comme l'évolution peut s'arrêter à tout moment, beaucoup de patients atteints de kératocône n'atteignent pas un tel stade.

Comment expliquer les symptômes ?

La cornée joue un rôle comparable à celui de l'objectif d'un appareil photographique : la lumière passe à travers, projetant ensuite les informations visuelles sur la rétine, qui est le film sensible tapissant le fond de l'œil. Le nerf optique transmet ensuite ces images au cerveau. La transparence et le caractère lisse de la cornée sont donc essentiels pour former des images nettes sur la rétine.

Le kératocône, en rendant la surface de la cornée irrégulière, brouille et déforme la vision en empêchant les rayons lumineux de se rencontrer en un seul point sur la rétine, ce qui cause l'astigmatisme.

Par ailleurs, puisque la cornée est protubérante, la distance entre la cornée et la rétine devient trop importante. L'image se forme alors en avant de la rétine et devient floue : c'est la myopie. Comme le kératocône est la plupart du temps plus prononcé sur l'un des yeux, la détérioration de la vue est plus marquée d'un côté (*figure 3*).

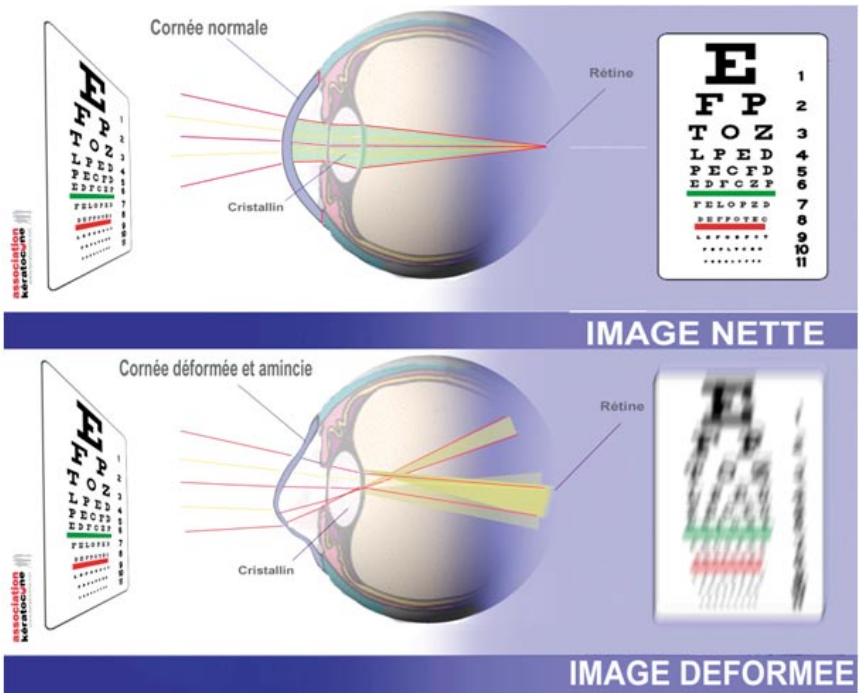


Figure 3
Comme la cornée est trop incurvée et irrégulière, la lumière se focalise en avant de la rétine (point normal de rencontre de tous les rayons lumineux), et l'image apparaît floue et déformée.
(Gentillesse : Association Keratocône)

Quelle est son évolution ?

Le kératocône, souvent découvert à la puberté, évolue généralement jusqu'à l'âge de 30-40 ans avant de se stabiliser. L'évolution est irrégulière, certains kératocônes restant stables pendant quelques années, d'autres s'aggravant puis se stabilisant à nouveau. Les kératocônes peuvent arrêter de progresser à n'importe quel stade. Les stades d'évolution peuvent être classés selon différents critères, mais on distingue souvent :

- Stade I : inconfort visuel, baisse d'acuité visuelle avec astigmatisme
- Stade II : la myopie s'associe à l'astigmatisme
- Stade III : aggravation des troubles visuels et apparition d'une déformation (protubérance) bien visible de la cornée
- Stade IV : amincissement associé à une perte de transparence (cicatrices ou opacités au sommet du cône) et risque de kératocône aigu.

Dans de rares cas (moins de 3 %), une complication particulière, le kératocône aigu (hydrops), peut survenir. L'amincissement de la cornée est tel que la membrane transparente et élastique qui recouvre la surface interne de la cornée (endothélium) se perfore. Cette rupture provoque une perte brutale de l'acuité visuelle en opacifiant la cornée (tache blanche visible correspondant à d'importantes cicatrices cornéennes). Un traitement visant à faire baisser la pression du liquide à l'intérieur de l'oeil et à réduire l'inflammation peut être envisagé, mais seule une greffe de cornée (voir plus loin) peut permettre de restaurer la vue après un kératocône aigu.

Comment fait-on le diagnostic du kératocône ?

L'ophtalmologiste va s'attacher à mettre en évidence les trois altérations caractéristiques de la maladie:

- l'astigmatisme irrégulier et évolutif,

- la forme en cône de la cornée,

- la présence éventuelle d'opacités ou de cicatrices cornéennes.

Il est difficile de diagnostiquer précocement un kératocône. En effet, les modifications visuelles sont peu importantes au début de la maladie, et elles s'apparentent à des troubles de la vision classiques (astigmatisme, myopie).

L'examen ophtalmologique met d'abord en évidence une baisse d'acuité visuelle se traduisant par une capacité moindre à distinguer les détails et les formes des objets à une certaine distance, et la perception d'images légèrement tordues ou déformées (astigmatisme irrégulier). Rapidement, une myopie va s'associer à l'astigmatisme.

Les personnes atteintes de kératocône ont besoin de consulter souvent leur ophtalmologiste, parce que leurs lunettes deviennent vite inadaptées. En effet, leur prescription peut changer plusieurs fois en l'espace de 12 à 18 mois, car l'inconfort visuel persiste.

Pour déceler de manière certaine la présence d'un kératocône, même dans sa forme précoce, et confirmer le diagnostic, une carte topographique de la cornée doit être réalisée.

La topographie cornéenne (*figure 4)* est un examen qui permet de relever les rayons de courbure à différents endroits de la cornée, un peu comme on évalue le relief d'une montagne. Cet examen permet de connaître la forme précise de la cornée, et de suivre son évolution. Cette étude de la topographie cornéenne se fait par vidéotopographie (ou vidéokératographie), technique qui consiste à projeter des cercles de lumière concentriques sur la cornée. Sur la cornée conique, ces cercles prennent une forme ovale ou irrégulière, la déformation et l'écartement étant variables selon les différentes zones de la cornée (les déformations les plus importantes correspondent au sommet du cône). Une caméra vidéo saisit l'image de ce disque reflétée par la cornée, puis les données sont numérisées pour obtenir la géométrie en trois dimensions de la cornée (sorte de « photographie en relief »). De nouveaux systèmes d'imagerie (Orbscan) permettent aujourd'hui de déterminer l'épaisseur de tous les points de la cornée en cartographiant à la fois la surface antérieure

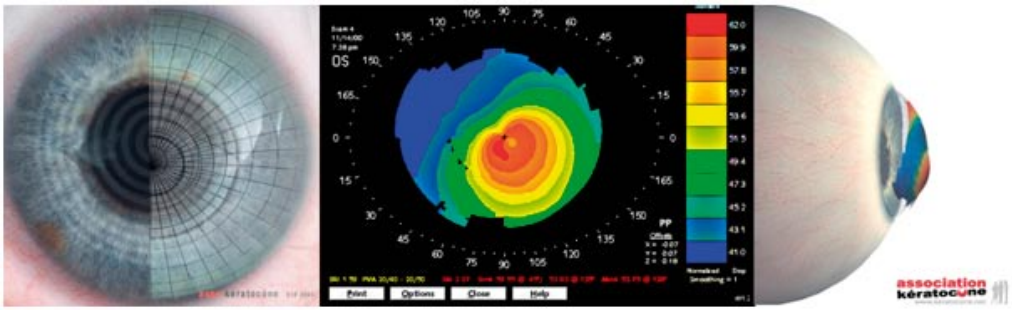


Figure 4
Topographie d'un kératocône : au centre, les couleurs rouge et jaune mettent en évidence un bombement de la cornée correspondant au cône (décentré, ici)
(Gentillesse : Association Keratocône)

de la cornée (comme en vidéotopographie classique) et la surface postérieure. L'examen est rapide et sans douleur.

Dans les cas de kératocônes modérés à graves, on peut aussi détecter les changements qui se produisent dans la cornée à l'aide d'un biomicroscope (ou lampe à fente). La lampe à fente est un microscope qui permet d'examiner la cornée, entre autres parties de l'œil, et de mettre en évidence différents types d'anomalies. Dans le cas d'un kératocône, un tel examen peut révéler l'amincissement de la cornée, la présence de fines lignes blanches dans l'épaisseur de la cornée (stries de Vogt) et de cicatrices superficielles au sommet du cône.

Dans les cas les plus avancés, des opacités plus profondes peuvent être détectées au sommet du cône. Enfin, le biomicroscope permet de voir un anneau brun partiel ou complet situé à la base du cône (anneau de Fleischer) caractéristique de la maladie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Hormis le fait que le kératocône puisse passer longtemps inaperçu et passer pour un simple astigmatisme, il peut être confondu avec les autres affections se traduisant par un amincissement de la cornée. Un examen minutieux de l'œil permet normalement au spécialiste de différencier ces affections.

Parmi celles-ci, on trouve l'ulcère de Mooren, la dégénérescence marginale de Terrien, le kératoglobe et le kératocône postérieur.

L'ulcère de Mooren est une inflammation douloureuse de la cornée (le kératocône n'entraîne ni inflammation ni douleur). Quant à la dégénérescence marginale de Terrien, elle entraîne souvent une opacification périphérique de la cornée et une prolifération de la conjonctive qui recouvre normalement le blanc de l'œil (ptérygion), ce qu'on ne retrouve pas dans le kératocône.

Le kératoglobe est une anomalie de la cornée se caractérisant par un renflement sphérique de la partie avant de l'œil (forme de globe) et une saillie de la cornée très importante qui peut devenir douloureuse. Contrairement au kératocône, c'est une affection généralement présente dès la naissance.

Le kératocône postérieur, malgré la similarité du nom, est aussi une maladie distincte du kératocône. C'est une anomalie généralement présente dès la naissance se traduisant par un amincissement de la surface postérieure de la cornée. Dans la majorité des cas, elle n'affecte qu'un seul œil.

Le kératocône peut également être confondu avec une « dégénérescence pellucide marginale », qui se traduit par un amincissement de la cornée périphérique dans le secteur inférieur. En fait, de nombreuses études ont montré une similitude entre les deux maladies, et la dégénérescence pellucide marginale est probablement une forme clinique particulière de kératocône (aussi appelée kératocône marginal).

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La génétique joue un rôle majeur dans la survenue et la transmission du keratocône, mais le ou les gènes en cause n'ont pas encore été identifiés.

Plusieurs modes d'hérédité ont été évoqués, mais le plus probable est un mode dominant à pénétrance incomplète. Ceci signifie que la probabilité qu'un enfant d'une personne atteinte ait hérité du gène de susceptibilité est de 1 sur 2 (50 %), mais que la probabilité qu'il développe un keratocône n'est que de 1 sur 5 (20 %). Ainsi, seulement 10 % des descendants de personnes atteintes développeront un jour un keratocône.

De plus, la gravité du keratocône est variable à l'intérieur d'une même famille.

On pense qu'il existe au sein d'une même famille des formes de kératocône gênantes et d'autres, dites frustes ou « infracliniques », qui sont très discrètes et la plupart du temps non dépistées. C'est pourquoi il est difficile de connaître la prévalence exacte du kératocône et son mode de transmission génétique. Seul un examen minutieux par vidéokératographie peut permettre de déceler ces formes frustes chez des personnes apparemment non atteintes.

C'est ainsi que des kératocônes ont été détectés par hasard chez de nombreux candidats à la « chirurgie réfractive » (opération au laser notamment destinée à corriger la myopie). En effet, une topographie cornéenne est systématiquement réalisée avant les opérations au laser, pour lesquelles le kératocône est une contre-indication formelle. Il s'avère que 5 à 8 % des candidats à la chirurgie présentent en fait une forme légère de kératocône.

De manière générale, un dépistage précoce par vidéokératographie devraient être proposé aux apparentés d'une personne atteinte.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement permettant d'empêcher le développement du kératocône, mais il y a plusieurs moyens de maintenir une vision correcte et d'améliorer ainsi le confort des personnes atteintes.

Initialement (au stade I), les lunettes peuvent corriger l'astigmatisme et la myopie mais elles deviennent vite insuffisantes. De plus, elles sont souvent mal supportées, entraînant un inconfort qui force le malade à les retirer fréquemment.

Dès que la maladie progresse, des lentilles de contact rigides spécialisées seront nécessaires pour donner une correction optimale (stades II et III).

Cependant, si les lentilles sont le mode de correction classique du kératocône, il faut éviter d'en porter tant que la correction par lunettes est acceptable, car elles représentent un mode de correction assez agressif pour une cornée déjà fragile. En outre, les lentilles rigides ne permettent pas de freiner l'évolution du cône. Mais dans les 3/4 des cas, les lentilles constituent une solution permanente aux problèmes de vision engendrés par le kératocône.

Il existe aujourd'hui de plus en plus d'options de lentilles de contact pour kératocône.

Les lentilles de contact cornéennes rigides restent l'option de choix. Comme elles sont perméables au gaz, elles assurent une bonne oxygénation de l'œil. Les larmes qui se forment entre la lentille et la cornée aplanissent les irrégularités de la cornée et permettent d'obtenir une vision claire.

Une combinaison de lentilles, le « piggy-back », consiste à adapter une lentille souple (lentille « porteuse », plus confortable) à laquelle on superpose une lentille rigide (lentille de correction). Cette technique est surtout utilisée sur des cornées délicates et sensibles aux poussières, pour lesquelles le port de lentilles rigides est peu confortable.

Les lentilles hybrides ou composites sont des lentilles de contact avec un noyau central rigide et une périphérie souple, qui allient qualité optique de la lentille rigide et confort de la souple. La fabrication d'une telle lentille est très complexe (problèmes de reproductibilité, de résistance mécanique et de soin) et la perméabilité à l'oxygène est insuffisante. Ce type de lentilles n'est donc pas répandu à grande échelle.

Les lentilles sclérales sont des lentilles de contact de grand diamètre, qui ne reposent pas sur la cornée mais sur le « blanc » de l'œil (sclérotique). Utilisées dans les années 1950, elles ne sont qu'exceptionnellement utilisées actuellement en raison de leur très grande taille et de l'aspect de gros œil qu'elles donnent (œil exorbité). Ces inconvénients constituent souvent un frein psychologique pour les malades qui ne souhaitent pas que les lentilles se remarquent trop. Néanmoins, les lentilles sclérales peuvent être indiquées dans certains cas particuliers.

Les lentilles souples, parce qu'elles épousent la forme de la cornée et suivent donc sa déformation, sont rarement utilisées par les patients atteints de kératocône sévère.

Le spécialiste (ophtalmologue-contactologue) décidera du type de lentilles de contact le mieux adapté à chaque personne, souvent après plusieurs essais et adaptations. Les lentilles pour kératocône sont en effet des pièces uniques, réalisées sur mesure, qui doivent être régulièrement adaptées pour suivre l'évolution de la maladie. Au début, plusieurs séances d'essai sont nécessaires, le confort étant d'autant meilleur que la lentille suit au plus près les courbures cornéennes : il faut savoir que les lentilles ne deviennent confortables qu'après dix jours à trois semaines de port, une gêne sous la paupière et un larmoiement étant normaux au début.

Enfin, chez une minorité de patients, il arrive qu'une bonne vision ne soit plus possible même avec des lentilles de contact (stade IV), soit à cause de l'opacification du sommet du cône (présence de cicatrices sur la cornée) soit parce que le port des lentilles devient insupportable (douleur, gêne). Dans ces cas (environ 10 % des personnes atteintes), seule une transplantation (greffe) de cornée peut restaurer une vision acceptable.

La greffe de cornée (ou kératoplastie) consiste à remplacer la cornée malade par une cornée saine prélevée sur un donneur décédé. C'est une greffe assez simple à réaliser qui donne de très bons résultats, avec de faibles risques de rejet (l'opération réussit dans plus de 90 % des cas). Il existe plusieurs techniques de greffe de cornée (kératoplasties transfixiantes ou greffes perforantes, et kératoplasties lamellaires). La greffe cornéenne permet de rétablir la vision mais ne supprime généralement pas le besoin de correction (lunettes ou lentilles). Les résultats visuels sont supérieurs à 5/10 mais avec correction dans 75 % des cas. Cette intervention entraîne généralement peu de complications et pas de rejet du greffon, mais ce n'est pas non plus une opération dénuée de risque. De plus, il arrive qu'une seconde greffe soit nécessaire au bout de plusieurs années, le kératocône pouvant récidiver en moyenne

au bout de 17 ans en se développant sur la cornée greffée. Cette seconde greffe constitue évidemment un risque supplémentaire. La greffe n'est donc en aucun cas une alternative au port de lentilles. Par ailleurs, les ressources en greffons sont insuffisantes et le délai entre l'inscription du malade sur la liste d'attente et la greffe peut être important.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

La mise en place d'anneaux intra-cornéens en plastique introduits dans l'épaisseur de la cornée par une petite intervention chirurgicale est une technique qui permet de repousser l'éventualité d'une greffe chez des patients pour qui les lentilles ne sont plus une solution. L'implantation de ces anneaux permet de contrer la déformation de la cornée et donc d'améliorer la vision.

Cette technique, utilisée initialement pour traiter la myopie, est également une stratégie utilisée dans le traitement des kératocônes lorsqu'il n'y a pas de cicatrices centrales rendant la cornée opaque. Dans ce cas, l'opération est inutile.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Mis à part un entretien rigoureux des lentilles, il n'y a pas de conséquences particulières pour la vie quotidienne. En effet, des lentilles mal nettoyées peuvent favoriser une infection ou une ulcération de la cornée qui se traduisent par des douleurs oculaires, une rougeur, des démangeaisons ou brûlures, une sensibilité à la lumière et un larmoiement accrus. Il y a alors un risque d'inflammation de la cornée (ou kératite). Par ailleurs, il ne faut jamais laver ses lentilles sous l'eau du robinet, ni se baigner avec (que ce soit à la piscine, à la mer, dans la douche ou le bain).

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il n'y a pas de recommandation particulière, si ce n'est éviter autant que possible de se toucher les yeux, le frottement aggravant le kératocône.

Par ailleurs, il est très important de ne pas avoir recours à la chirurgie réfractive ou Lasik, qui permet entre autres de corriger la myopie par laser. Le kératocône est une contre-indication absolue pour cette chirurgie, car l'opération aggrave considérablement le kératocône, même si celui-ci est très minime et n'avait pas été détecté auparavant. Même si une topographie cornéenne est réalisée avant toute chirurgie réfractive, il serait préférable qu'en cas « d'histoire familiale » de kératocône (un cas ou plus dans une famille), les membres de la famille renoncent définitivement à cette chirurgie.

Comment se faire suivre ?

Les personnes atteintes de kératocône doivent être suivies par des opthalmologues spécialistes connaissant la maladie. La maladie peut évoluer assez vite, entraînant des variations de vision permanente. Les lunettes, comme les lentilles, doivent être réajustées fréquemment pour s'adapter aux changements de forme de la cornée.

Les patients portant des lentilles de contact sont encore plus tenus que les autres de consulter régulièrement leur spécialiste, afin de vérifier que l'adaptation reste satisfaisante et que la cornée n'est pas abîmée (les ulcérations pouvant passer inaperçues au début).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est primordial de consulter le plus rapidement possible un spécialiste en cas d'œil douloureux (surtout si ce n'est que d'un côté).

Pour les personnes ayant reçu une greffe de cornée, il faut signaler en urgence une baisse d'acuité visuelle, un larmoiement, des douleurs ou des rougeurs oculaires, car ces signes peuvent annoncer un début de rejet de la greffe.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas la prévenir ni prévoir son évolution.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

D'un point de vue médical, le kératocône n'est plus une maladie qui rend aveugle et les différentes mesures permettant d'améliorer l'acuité visuelle permettent de mener une vie tout à fait normale.

Cependant, la baisse de vision peut être handicapante, et elle survient à un âge précoce, dans des années où les exigences visuelles sont très élevées (ordinateur, TV, conduite de nuit, lecture au tableau). Ce handicap visuel, nécessitant un port de lentilles à vie, est d'autant plus difficile à accepter que les personnes sont jeunes et la plupart du temps en bonne santé. De plus, le kératocône est sur la liste des contre-indications empêchant d'exercer certains métiers, de passer des concours administratifs ou de pratiquer certaines activités sportives.

Les différentes options thérapeutiques et le fait que le kératocône ait tendance à se stabiliser vers 40-50 ans doivent toutefois permettre de rassurer le malade.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche porte principalement sur les causes de la maladie et les mécanismes qui entrent en jeu dans son développement. Découvrir le ou les gène(s) responsable(s) du kératocône permettra de comprendre les mécanismes de l'affection, d'améliorer les critères diagnostiques et le dépistage précoce et d'imaginer de nouveaux traitements (thérapie génique en agissant sur les gènes malades, ou biochimique en agissant sur les protéines anormales).

Des études génétiques sont actuellement menées sur de nombreuses familles au sein desquelles plusieurs personnes sont atteintes de kératocône. Elles ont permis de mettre en évidence l'implication de certaines régions génétiques dans la maladie, mais les gènes en cause doivent encore être identifiés.

L'amélioration des lentilles de contact est également un terrain de recherche actif. De nouveaux matériaux alliant perméabilité aux gaz et performance, adaptables à chaque patient,

sont en cours d'expérimentation.

Concernant les interventions chirurgicales, en plus du développement des anneaux intra-cornéens, une nouvelle approche par traitement à la lumière ultra-violette est actuellement mise en place. Après application d'un produit appelé riboflavine sur la cornée, des rayons ultra-violets (UVA) dirigés sur l'oeil pour rigidifier la cornée et essayer de stopper la progression du kératocône. D'autres techniques de greffe sont en cours de développement, et notamment la greffe de cornée « sans sutures » à l'aide du laser femtoseconde qui est un nouvel outil chirurgical plus efficace.

Enfin, le recours aux cellules souches non embryonnaires et à des cornées artificielles sont d'autres pistes de recherche qui pourraient améliorer le traitement du kératocône.

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Aujourd'hui, le kératocône fait partie des rares indications pour lesquelles les lentilles de contact sont en partie remboursées par la Sécurité Sociale. Or, cette prise en charge est partielle (moins de 30 euros par lentille et par an), alors qu'une lentille rigide pour kératocône vaut entre 150 et 300 euros. Par ailleurs, les nombreux produits d'entretien et les collyres indispensables au confort lors du port de lentilles ne sont pas remboursés.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Joseph Colin

Centre de référence du kératocône
CHU Pellegrin, Bordeaux

Professeur François Malecaze

Centre de référence du kératocône
CHU Purpan, Toulouse

Association Keratocône

association kératocône

Le lymphœdème primaire

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le lymphœdème primaire. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le lymphœdème primaire ?

Le lymphœdème primaire (ou primitif) est une anomalie du système lymphatique responsable d'une augmentation de volume d'une partie du corps qui apparaît enflée (œdème) suite à l'accumulation anormale de lymphe, essentiellement dans le tissu sous la peau. Il touche le plus souvent les membres inférieurs. Les membres supérieurs, les organes génitaux ou la face sont plus rarement atteints.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de cas dans une population à un moment donné) est estimée à 1 personne sur 6 000. Cette prévalence est difficile à apprécier car parfois l'atteinte est minime, se limitant au pied ou à un orteil.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le lymphœdème primaire existe partout dans le monde. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. Plus d'une fois sur deux, le lymphœdème apparaît avant 25 ans.

A quoi est-il dû ?

Dans plus de 95 % des cas, le lymphœdème primaire affecte une personne sans qu'aucun membre de sa famille ne soit atteint (cas sporadique). Moins de 5 % des cas sont des formes familiales.

Le lymphœdème primaire est dû à une anomalie du développement du système lymphatique présente dès la naissance mais dont les manifestations ne sont pas toujours immédiates. Ainsi, en fonction de l'âge d'apparition de celles-ci, le lymphœdème primaire est divisé en trois groupes :

Les lymphœdèmes congénitaux : l'œdème lymphatique apparaît dès la naissance. Ils représentent environ 10-25 % de la totalité des lymphœdèmes primaires. Parmi les lymphœdèmes congénitaux, on distingue la maladie de Milroy qui correspond à environ 2 % de ces formes et qui est d'origine familiale. Une altération (mutation) d'un gène appelé *VEGFR-3* (pour vascular endothelial growth factor receptor 3) a été mise en évidence dans la maladie de Milroy. Ce gène, localisé sur le chromosome 5, intervient dans le développement du système lymphatique au cours de la formation du fœtus. Cependant, la mutation du gène *VEGFR-3* n'est pas présente dans toutes les familles ayant une maladie de Milroy.

Les lymphœdèmes précoces : Ils sont encore appelés lymphœdèmes præcox. Ils apparaissent avant 35 ans, généralement au moment de la puberté. Ils représentent 65-80 % de la totalité des lymphœdèmes primaires. Il existe également des formes familiales de lymphœdème précoce, encore appelées maladie de Meige.

Les lymphœdèmes tardifs : ils apparaissent après 35 ans et représentent 10 % de la totalité des lymphœdèmes primaires.

Est-il contagieux ?

Non, le lymphœdème primaire n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Le lymphœdème primaire débute souvent brutalement lors d'un choc (physique ou psychologique), d'une grande fatigue, d'une infection, ou encore juste après une grossesse. Le lymphœdème est caractérisé par une augmentation du volume du membre atteint qui apparaît enflé (œdème). Touchant plus fréquemment le membre inférieur, il débute au pied et à la cheville et peut s'étendre (mais pas obligatoirement) au mollet, à la cuisse, à la fesse et au pubis. Il peut toucher un seul ou les deux membres inférieurs.

Les premières manifestations du lymphœdème sont une sensation de tiraillement (« peau tendue »), de lourdeur ou de pesanteur. Au début l'œdème lymphatique est mou. Sans traitement et avec le temps, le liquide lymphatique continue à s'accumuler dans les tissus provoquant un gonflement et un épaississement de la peau (fibrose cutanée). L'œdème lymphatique devient alors ferme. En cas d'atteinte du pied, les orteils sont boudinés avec des plis transverses marqués. Progressivement, le lymphœdème efface les reliefs osseux des chevilles. La présence d'un œdème volumineux peut restreindre la mobilité des articulations et entraîner une gêne fonctionnelle, le membre atteint étant lourd et pesant mais très rarement douloureux.

Les infections sont la complication la plus fréquente survenant chez les personnes atteintes de lymphœdèmes. Ces infections sont appelées érysipèles et sont dues à une bactérie, un streptocoque, qui se développe dans le membre atteint par le lymphœdème. Les signes sont une fièvre d'apparition brutale, des frissons, des douleurs, des rougeurs du membre et une augmentation du volume du lymphœdème. Le streptocoque pénètre en général à travers une lésion, en particulier pour les membres inférieurs, celles causées par des champignons (mycose) entre les orteils (intertrigos inter-orteils) ou encore les ongles incarnés.

Comment expliquer les symptômes ?

Le système lymphatique, dans lequel circule la lymphe, permet à l'organisme d'éliminer l'excès de grosses protéines (protéines de haut poids moléculaire) et d'eau située entre les cellules (tissu ou espace interstitiel). Il joue également un rôle dans les défenses de

l'organisme (rôle immunitaire).

Dans le lymphœdème primaire, des anomalies du système lymphatique (anomalies des ganglions, manque de vaisseaux lymphatiques, non fonctionnalité du réseau lymphatique...) entraînent une mauvaise circulation de la lymphe. Celle-ci s'accumule entre les cellules, surtout sous la peau (tissu sous-cutané), entraînant alors l'apparition d'un œdème.

Quelle est son évolution ?

L'œdème lymphatique apparaît progressivement et son augmentation de volume est difficile à prévoir. Au début, il peut passer inaperçu. Son évolution est variable, elle peut être longtemps stationnaire, et se fait de manière très lentement progressive vers l'aggravation, parfois compliquée d'érysipèles.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du lymphœdème primaire ?

Les médecins font le diagnostic habituellement par l'examen du malade. Le lymphœdème est évident au membre supérieur et sera confirmé par le signe de Stemmer pour le membre inférieur. Celui-ci consiste à pincer le dos du deuxième orteil. En cas de lymphœdème, il est impossible de rapprocher les deux doigts qui pincent l'orteil. Trois stades sont classiquement décrits :

Stade I : ce stade correspond à un œdème qui régresse rapidement en surélevant le membre atteint. Lorsqu'on presse l'œdème avec le doigt, l'empreinte du doigt reste un court moment après avoir retiré celui-ci (signe du godet).

Stade II : l'œdème régresse rapidement mais incomplètement en surélévation. L'œdème ne garde plus l'empreinte du doigt (signe du godet négatif).

Stade III : l'œdème est permanent et irréversible. La peau du membre est ferme voire dure (fibrose). Des anomalies cutanées peuvent se voir comme l'apparition de petites excroissances (papillomatose).

Le lymphœdème primaire peut être un élément clinique d'un syndrome complexe. Le médecin recherchera donc d'autres anomalies afin de diagnostiquer ou d'exclure un autre syndrome comprenant un lymphœdème.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les manifestations du lymphœdème et l'examen clinique permettent habituellement de poser facilement le diagnostic. Certains examens complémentaires sont utiles pour le conforter ou pour éliminer d'autres maladies responsables d'œdèmes.

La lymphoscintigraphie permet d'explorer le système lymphatique et met en évidence son dysfonctionnement. Cette méthode consiste en l'injection d'un produit radioactif dans le tissu sous la peau au niveau des pieds. Le trajet de celui-ci dans les voies lymphatiques est suivi grâce à une caméra spécifique. La vitesse de circulation ou l'arrêt du produit radioactif à un endroit particulier renseignera sur la fonctionnalité du réseau lymphatique.

Les examens complémentaires servent surtout à éliminer d'autres maladies présentant un œdème et pouvant être confondues avec le lymphœdème primitif par la recherche de pro-

téines dans les urines (protéinurie), d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie du foie. La présence d'une masse dans l'abdomen sera recherchée par un scanner abdomino-pelvien. Un écho doppler veineux des membres inférieurs est indispensable et permet d'éliminer une pathologie veineuse responsable de l'œdème ou de son aggravation. Il s'agit d'une échographie permettant de visualiser les vaisseaux sanguins (artères et veines).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le lipœdème est la principale maladie avec laquelle le lymphœdème peut être confondu. Le lipœdème touche exclusivement les femmes obèses, et atteint les deux membres inférieurs en épargnant les pieds. Il s'agit d'une répartition anormale des graisses des hanches jusqu'aux genoux voire aux chevilles.

Les autres causes d'œdèmes doivent également être éliminées : insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique ainsi que les causes d'insuffisance veineuse. Le lymphœdème primaire doit également être distingué du lymphœdème secondaire. Ce dernier est secondaire aux traitements de certains cancers (chirurgie, radiothérapie), notamment le cancer du sein pour le membre supérieuret les cancers des ovaires, de la prostate et du col de l'utérus pour les membres inférieurs. Il peut également être dû à une infection par un parasite, la filariose.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Dans les formes sporadiques (non familiales), la personne présentant un lymphœdème primaire n'a pas plus de risque que la population générale d'avoir des enfants présentant également cette anomalie.

Dans les formes familiales, syndrome de Milroy et maladie de Meige, il existe un risque de transmission aux enfants qui dépend du mode de transmission de chacune des deux formes. La maladie de Milroy est autosomique dominante ce qui signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants à chaque grossesse, quel que soit leur sexe.

La maladie de Meige est autosomique récessive, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu le gène altéré (gène muté), à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'est porteur que d'un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes), et ne sont pas atteints. Cette maladie ne touche donc habituellement que des frères et sœurs dans une même famille. La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1 sur 4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant atteint.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

L'échographie fœtale peut éventuellement montrer en fin de grossesse, un œdème d'un ou des deux pieds évocateur du diagnostic.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Le traitement est symptomatique, c'est-à-dire qu'il ne traite par la cause mais seulement le lymphœdème et ses complications. Il a deux objectifs: d'une part diminuer et stabiliser le volume du lymphœdème et d'autre part, traiter et prévenir les complications en particulier infectieuses (érysipèles). Un traitement chirurgical des lymphœdèmes peut être envisagé mais les indications restent très limitées et rares.

Les méthodes physiques de compression et de contention par bandages peu élastiques constituent le principal traitement. Le traitement a pour objectif de diminuer et stabiliser le volume du membre présentant un œdème, d'en retrouver la mobilité et l'esthétique. Le diamètre du membre présentant le lymphœdème est tout d'abord mesuré avec un centimètre de couturière (centimétrie). Puis, généralement, le traitement s'échelonne en plusieurs phases :

Un traitement d'attaque permet de réduire le lymphœdème. Il peut être réalisé à l'hôpital ou en ambulatoire avec une durée variable de 5 jours à 3-4 semaines en fonction de la sévérité du lymphœdème à traiter. Ce traitement intensif consiste en l'application quotidienne de bandages peu élastiques multicouches (réalisés avec des bandes à allongement court, différentes des bandes à varices) sur un capitonnage fait de coton et/ou de mousse gardés 24h/24h. Les bandages entraînent une réduction significative du volume du membre atteint. Une gymnastique pratiquée avec le port de bandages est importante pour augmenter leur efficacité.

Le drainage lymphatique manuel apporte un petit bénéfice supplémentaire en association avec les bandages peu élastiques. Il est généralement réalisé par un masseur-kinésithérapeute ou un physiothérapeute formé à cette technique.

Les autres techniques parfois utilisées, comme la pressothérapie pneumatique, n'ont pas fait la preuve d'une efficacité prolongée dans le traitement des lymphœdèmes.

Un traitement d'entretien est réalisé à domicile par la personne atteinte elle-même. Il repose essentiellement sur le port d'une compression élastique (appelée aussi contention élastique). Le port de la compression est indispensable pour maintenir le volume réduit du lymphœdème. Ces compressions, sous forme de bas cuisse, bas jarret (chaussettes) sont à porter quotidiennement la journée et à remplacer régulièrement (tous les 3 à 4 mois) en raison de leur perte d'efficacité avec le temps. On y associe des bandages peu élastiques multicouches (comme ceux du traitement d'attaque) mais à une fréquence de trois par semaine la nuit. Les drainages lymphatiques sont parfois utiles.

Les complications infectieuses (érysipèles) sont traitées par antibiotiques (amoxicilline, ou pristinamycine). Il est important de recevoir régulièrement des soins de pédicurie et d'éviter les plaies ou égratignures qui peuvent être des portes d'entrée pour les érysipèles. L'application d'une crème hydratante sur la peau sèche doit être régulière. En cas de mycoses, un traitement par antimycosique est nécessaire en y associant de la poudre pour les chaussures.

Il est essentiel de stabiliser le poids, voire d'en perdre, la prise de poids étant un facteur aggravant du lymphœdème.

Des injections, des prélèvements sanguins ou une prise de tension doivent, dans la mesure du possible, être évités sur le membre présentant un œdème. Tout acte d'acupunc-

ture ou de mésothérapie doit également être évité.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Au cours du séjour à l'hôpital, le traitement physique par bandages peu élastiques peut être enseigné à la personne atteinte d'un lymphœdème (et à l'entourage). La compression est mise en place par le malade lui-même.

Après un premier épisode d'érysipèle, il est conseillé d'apprendre à reconnaître les premiers signes infectieux afin de pouvoir prendre rapidement les antibiotiques en cas de nouvel épisode. Il est fortement conseillé de se munir d'une ordonnance les prescrivant lors de déplacements ou de voyages.

Comment se faire suivre ?

Le lymphœdème primaire est une maladie chronique dont le traitement est prolongé. Il est préférable de bénéficier d'un suivi médical régulier par un médecin ou un service spécialisé pour mesurer le volume du lymphœdème et apprécier le suivi du traitement. Si l'œdème devient subitement douloureux ou augmente brutalement de volume, une consultation médicale rapide est nécessaire.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le retentissement psychologique et social est parfois très important, notamment chez les jeunes filles. L'image du corps est, la plupart du temps, considérablement modifiée. Une prise en charge psychologique est souvent nécessaire pour apprendre à « accepter » la maladie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'objectif du traitement est de limiter le retentissement du lymphœdème sur la vie familiale, professionnelle ou sportive. La position debout en permanence de certaines professions est parfois mal tolérée. Dans ce cas, une réorientation professionnelle est parfois nécessaire.

Après le traitement, la mise en place de conseils d'hygiène de vie personnalisés permettra de diminuer les risques d'apparition d'un nouvel œdème. Ces recommandations peuvent entraîner des conséquences sur la vie quotidienne:

- éviter le surpoids.

- surveiller et soigner l'apparition de mycoses principalement entre les orteils; sécher très soigneusement le membre atteint de lymphœdème et les orteils après la toilette.

- éviter les sources potentielles de blessures même minimes (griffures, piqûres d'insectes, épines, objets pointus...), désinfecter rapidement toute plaie.

- la pratique d'une activité sportive doit être adaptée et doit se faire avec la compression élastique. La natation, le vélo, la marche sont plus particulièrement recommandés.

- éviter les sources de chaleur : coups de soleil, bain chaud, sauna.

Où en est la recherche ?

La recherche est orientée à la fois vers une amélioration du traitement de cette maladie et la recherche des gènes impliqués dans les lymphœdèmes familiaux.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Stéphane Vignes
Consultation du Centre de référence des maladies vasculaires rares
Hôpital Cognacq-Jay, Paris

Association Vivre Mieux le Lymphœdème

AFCG
Association Française des Conseillers en Génétique

avml
Association Vivre Mieux le Lymphoedème

Le syndrome CHARGE

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome CHARGE. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome CHARGE ?

Le syndrome CHARGE est caractérisé par une association de malformations et de déficits sensoriels (vue, ouïe, ...) responsables dans la plupart des cas d'un handicap important. Les initiales qui forment l'acronyme CHARGE viennent de l'anglais, et correspondent aux principales manifestations : malformations des yeux, du cœur, des fosses nasales (atrésie des choanes), retard de croissance et de développement, anomalies de l'appareil uro-génital, et anomalies des oreilles (en anglais : **C***oloboma,* **H***eart defects,* **A***tresia choanae,* **R***etardation of growth and development,* **G***enitourinary problems,* **E***ar abnormalities*).

La sévérité et le nombre des anomalies sont très variables d'un enfant à l'autre. Si elles sont souvent visibles dès la naissance, les anomalies sont parfois détectées plus tard, surtout dans les formes modérées.

Grâce aux techniques d'imagerie médicale, d'autres signes, souvent plus caractéristiques du syndrome que les signes à l'origine de l'acronyme, ont été décrits. Il s'agit notamment de l'absence de la région du cerveau habituellement responsable de l'odorat (arhinencéphalie) et du développement insuffisant d'une région de l'oreille interne (canaux semi-circulaires) responsable des troubles de l'équilibre et de la surdité.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

La prévalence exacte (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) du syndrome CHARGE n'est pas connue. On estime que ce syndrome concerne une naissance sur 8 000 à 10 000. En effet, ce syndrome pouvant se manifester par des anomalies de sévérité très variable, sa fréquence est difficile à estimer.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout dans le monde ?

Le syndrome CHARGE affecte aussi bien les filles que les garçons, quelle que soit leur ori-

gine géographique.

A quoi est-il dû ?

Le syndrome CHARGE est dû à une anomalie de développement qui survient pendant le premier trimestre de la grossesse, mais dont les mécanismes précis sont inconnus.

On sait que chez un peu plus de la moitié des personnes atteintes, le syndrome est dû à l'altération (mutation) d'un gène appelé *CHD7*, situé sur le chromosome 8.

On ne connaît pas précisément le rôle de ce gène mais il régule le développement de l'embryon.

Sauf exception, la mutation du gène n'est pas transmise par les parents, ce n'est donc pas une maladie héréditaire. La mutation survient « accidentellement » chez l'enfant et n'a pas de raison de survenir chez un autre enfant du même couple. Une consultation de génétique avant une grossesse est néanmoins recommandée aux parents d'un enfant atteint.

Est-elle contagieuse ?

Non, le syndrome CHARGE n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Dans les premières semaines de vie, le syndrome CHARGE peut se manifester par des problèmes respiratoires si les narines (choanes) ne laissent pas suffisamment passer l'air, par des difficultés à avaler (les bébés ont du mal à prendre leurs biberons, s'étouffent parfois en buvant) ou par des problèmes cardiaques ou digestifs qui nécessitent dans certains cas une intervention chirurgicale.

Dans les premières années, les difficultés alimentaires et respiratoires des jeunes enfants restent fréquentes et le degré des différentes atteintes sensorielles se précise. Leur développement psychomoteur et l'acquisition de la position assise, de la marche (étapes de verticalisation) sont gênés par les troubles de l'équilibre (atteinte vestibulaire) et de la vision.

Plus tard, l'enfant doit apprendre à compenser ses déficits sensoriels (vue, audition) et à faire face à de fréquents troubles du comportement, auxquels vont s'ajouter les problèmes de retard de croissance, de retard de la puberté et des difficultés d'apprentissage et d'adaptation sociale.

Cependant, les manifestations (décrites ci-dessous) et la sévérité du handicap qui en découle sont variables. En particulier, le retard de développement est très variable et dépend en grande partie de l'importance du double déficit sensoriel (audition et vue) et donc des possibilités de communication.

Atrésie des choanes

Cela correspond au rétrécissement, voire à la fermeture (atrésie) des canaux qui permettent le passage de l'air entre les fosses nasales et la gorge. Ces canaux sont appelés choanes. Lorsqu'ils sont tous les deux bouchés, la respiration par le nez est impossible et la malformation est diagnostiquée rapidement après la naissance car l'enfant ne peut pas respirer correctement. C'est un signe très révélateur, qui touche 35 % à 65 % des enfants atteints. En cas de difficultés respiratoires, une ventilation assistée doit être mise en place en urgence pour aider le nouveau-né à respirer.

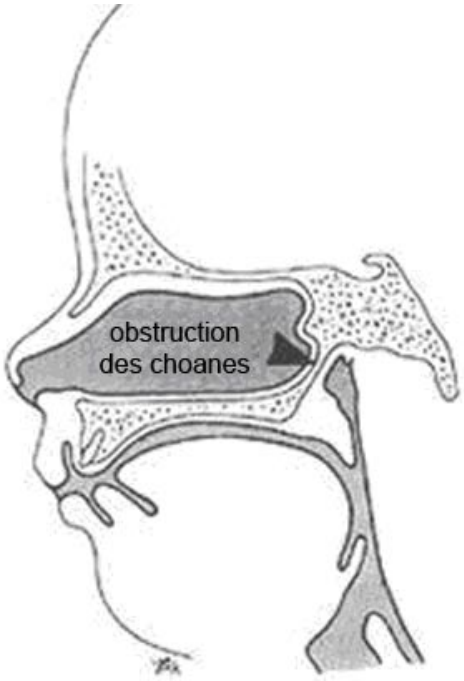


Figure 1
Obstruction des choanes caractéristique du syndrome CHARGE (http://www.chargesyndrome.org/about-charge-choanal-atresia.asp)

D'autres manifestations peuvent être présentes, comme une division du palais (fente palatine).

Difficultés d'alimentation

Certains nerfs (les nerfs crâniens) peuvent être affectés, et notamment ceux qui permettent le mouvement de déglutition. Ainsi, environ un tiers des enfants est incapable de téter et d'avaler correctement, ce qui provoque des fausses routes (passage d'aliments ou de salive dans les voies respiratoires) et un risque d'encombrement respiratoire.

Ces troubles de l'alimentation sont souvent graves et de nombreux enfants ont besoin d'être nourris par sonde (*voir plus loin*).

De plus, beaucoup de personnes atteintes du syndrome CHARGE ont un odorat faible, ce qui s'ajoute aux difficultés d'alimentation. Les problèmes de déglutition disparaissent généralement au bout de quelques années, mais l'intérêt pour la nourriture peut être difficile à faire acquérir aux enfants.

En outre, un reflux gastro-oesophagien est fréquent. Il s'agit du retour dans l'œsophage (tube qui transporte les aliments de la bouche à l'estomac) du contenu acide de l'estomac, qui entraîne, après les repas, des brûlures avec parfois des renvois acides.

Une malformation de la lèvre et/ou du palais (fente labiale ou fente labio-palatine, appelée en langage familier « bec de lièvre ») est présente dans 15 % des cas environ, et peut compromettre davantage l'alimentation.

D'autres malformations digestives peuvent survenir, comme une anomalie de l'œsophage.

Malformations cardiaques

Elles sont présentes chez 75 à 80 % des enfants atteints. Il peut s'agir de plusieurs types d'anomalies, les plus fréquentes étant des communications anormales entre les cavités du cœur qui normalement sont séparées par une cloison (septum), responsables d'un essoufflement. L'une de ces anomalies s'appelle la tétralogie de Fallot. La conséquence de cette malformation est une coloration bleue-violacée du visage, des lèvres et des ongles (cyanose), due à un manque d'oxygène dans le sang (on parle parfois de « maladie bleue »). Elle ne devient vraiment évidente qu'à l'âge de deux mois. Les malformations cardiaques, en fonction de leur sévérité, peuvent n'entraîner aucun symptôme ou alors être responsables

d'un ralentissement de la croissance et d'un poids trop faible, d'une respiration rapide, d'un essoufflement, d'une soif intense, de sueurs et d'infections respiratoires. Elles peuvent le plus souvent être corrigées par une intervention chirurgicale

Colobome

C'est une anomalie de l'œil dont une partie est absente ou fendue. Selon la sévérité de l'anomalie, la vision peut être normale ou très faible.

Le colobome peut ne concerner que l'iris, c'est-à-dire la partie colorée de l'œil, qui normalement se contracte et se dilate en fonction de la luminosité (pour laisser entrer plus ou moins de lumière) (*figure 2*). Le colobome de l'iris n'affecte pas la vision, mais il entraîne des difficultés à supporter la lumière forte (photophobie).

Figure 2
Colobome de l'iris (colobome irien)
(http://www.chargesyndrome.ca/IntroducingCHARGEbooklet.htm)

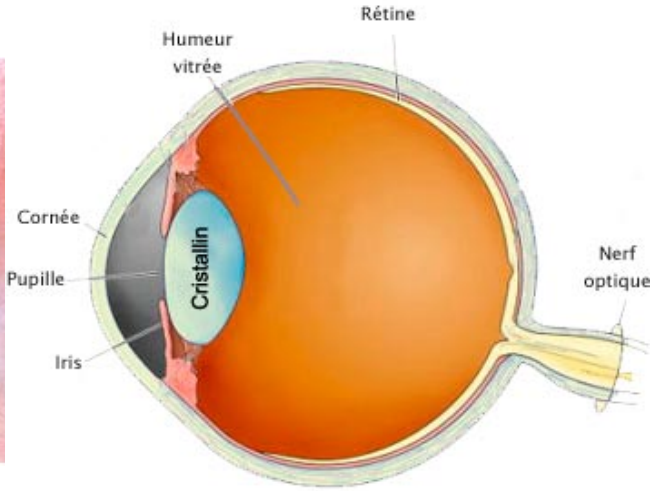


Figure 3
Schèma d'un oeil normal
(http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_02/d_02_cr/d_02_cr_vis/d_02_cr_vis.html)

Le plus souvent, dans ce syndrome, le colobome concerne la rétine (surface du fond de l'œil sensible à la lumière et recevant les images, *figure 3*). Le nerf optique, qui transmet l'image au cerveau sous forme de signaux électriques, peut également être atteint. Dans ces cas, le champ de vision est rétréci (surtout la partie supérieure du champ de vision), et certains enfants doivent pencher la tête en arrière pour voir. Le champ de vision peut également être altéré en son centre, ce qui rend la vision pratiquement nulle. C'est ce qui arrive en cas de colobome de la « *macula* », zone de la rétine où la vision est normalement maximale.

Dans certains cas, la malformation touche l'œil entier. Il en résulte un œil anormalement petit (microphtalmie), voire absent (anophtalmie), et l'absence totale de vision du côté de l'œil atteint.

Les malformations oculaires concernent jusqu'à 80 % des enfants atteints du syndrome CHARGE.

Malformations des oreilles (*figure 4*)

Ces malformations concernent 50 à 85 % des enfants atteints. Il peut s'agir d'anomalies du pavillon de l'oreille (oreille externe), qui est souvent mal dessiné, carré, grossièrement ourlé, bas et tourné vers l'arrière, avec peu ou pas de lobe. Les oreilles peuvent paraître molles, car leur cartilage est anormalement souple.

La partie interne de l'oreille est également atteinte chez de nombreux enfants ainsi que

le nerf auditif (qui transmet les sons de l'oreille interne vers le cerveau). Une des malformations les plus fréquentes est un développement insuffisant (hypoplasie) d'une région particulière de l'oreille (les canaux semi-circulaires internes). Elle n'est visible que sur un scanner de l'oreille interne. La malformation de l'oreille interne et parfois de l'oreille moyenne (osselets) entraîne une diminution de l'audition voire une surdité totale, le plus souvent au niveau des deux oreilles. Le déficit auditif concerne jusqu'à 90 % des enfants, et il est souvent aggravé par la survenue d'otites à répétition.

En plus de permettre l'audition, l'oreille interne est également l'organe de l'équilibre. Ainsi, presque tous les malades souffrent de problèmes d'équilibre : les enfants atteints ont souvent du mal à marcher à quatre pattes et préfèrent être couchés et ramper sur le dos. Les 3 ou 4 premières années de vie sont marquées par des difficultés à acquérir la position assise, la tenue debout, la marche. Le nourrisson semble en effet manquer de tonus musculaire et de force, notamment dans les bras. Les enfants plus grands ont des difficultés à marcher lorsque le sol est irrégulier (sable, cailloux...).

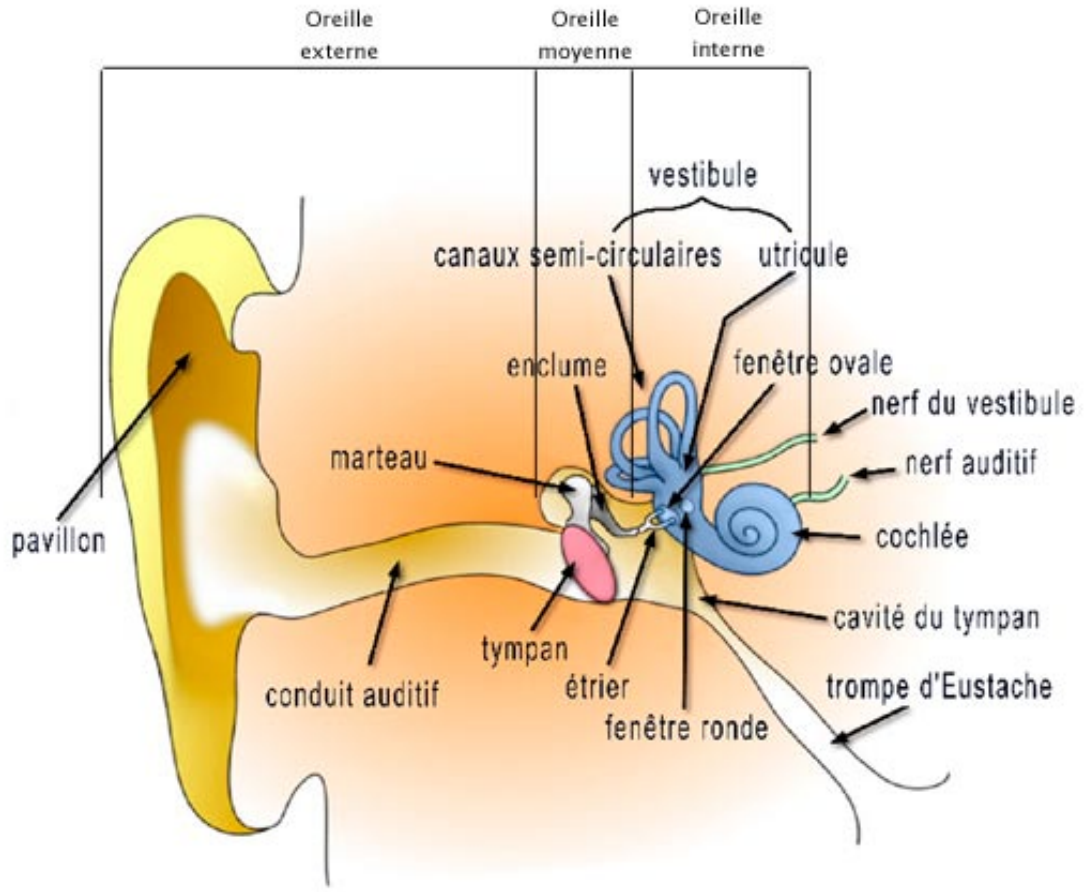


Figure 4
Schéma d'une oreille normale
(fr.wikipedia.org/wiki/Oreille.)

Retard de croissance et de développement

Les enfants ont une taille et un poids normaux à la naissance, mais les trois quarts d'entre eux deviennent par la suite chétifs et de taille inférieure à la moyenne. Ce retard de croissance est en partie lié à leurs problèmes cardiaques et aux difficultés d'alimentation (*voir plus loin*). Ce retard n'est que très rarement rattrapé car il est également dû à la maladie elle-même.

Chez certains enfants, le retard s'accentue nettement à la puberté, en raison d'une insuffi-

sance de production des hormones sexuelles (hypogonadisme), testostérone chez le garçon ou oestrogène et progestérone chez la fille. Cette insuffisance est provoquée par un mauvais fonctionnement d'une glande située dans le cerveau : l'hypothalamus, dont un des rôles est de stimuler les gonades (testicules chez les garçons et ovaires chez les filles). L'existence d'un hypogonadisme peut être confirmée par des dosages hormonaux réalisés à partir d'une prise de sang. Elle limite l'accélération normale de la croissance à la puberté.

Les enfants présentent également un retard d'âge osseux par rapport à celui d'enfants de leur âge. L'âge osseux est évalué à partir d'une radiographie du poignet ou du bassin. Au fur et à mesure de la croissance, les cartilages de croissance se transforment en os. Chez les enfants atteints de syndrome CHARGE, le retard d'âge osseux est le signe d'un retard de cette transformation.

Quant au retard de développement intellectuel, il est très variable d'un enfant à l'autre. Il dépend notamment des troubles de la vision et de l'audition (*voir plus haut*) qui, s'ils sont sévères, constituent un obstacle majeur au développement de l'enfant. Certains enfants présentent également un déficit intellectuel, dû à un défaut de maturation du cerveau et/ou à une malformation du cerveau. Cependant, l'intelligence et le développement des enfants peuvent être satisfaisants lorsque les troubles sensoriels sont limités et qu'il n'y a pas de malformation cérébrale.

Lors des deux premières années de vie, des bilans doivent être régulièrement effectués pour connaître l'importance des déficits auditifs et visuels et éviter qu'ils n'entravent trop le développement psychomoteur de l'enfant.

Malformations des voies urinaires et des organes génitaux (système uro-génital)

Ces malformations concernent surtout les garçons, puisque 80 % d'entre eux ont un pénis anormalement petit (micropénis) associé ou non à l'absence de descente des testicules dans les bourses (cryptorchidie). Certaines filles (environ 1 sur 6) présentent également une malformation génitale consistant en une petite taille des grandes lèvres.

De plus, des anomalies des reins et de l'appareil urinaire sont présentes dans 20 % des cas environ. Elles correspondent le plus souvent à la malformation ou à l'absence d'un des deux reins, ou à un reflux urinaire, c'est-à-dire un retour de l'urine de la vessie vers les reins (alors qu'elle doit normalement s'écouler des reins vers la vessie). On parle de reflux vésico-urétéral. Ce reflux favorise les infections urinaires.

Paralysie faciale

Les nerfs qui contrôlent certains mouvements du visage (nerfs crâniens) peuvent être atteints. Ainsi, une paralysie faciale est assez fréquente et se traduise par un visage asymétrique, l'un des côtés étant moins mobile, avec des difficultés pour fermer complètement un œil.

Malformations du squelette

Plusieurs types d'anomalies du squelette peuvent être associés au syndrome CHARGE, comme des anomalies des vertèbres, des côtes… Une scoliose (déviation de la colonne vertébrale) s'aggravant à l'adolescence, est fréquente.

Troubles du comportement et troubles neurologiques

Les difficultés de développement et de communication avec l'extérieur, notamment chez les enfants malvoyants et sourds, peuvent être responsables de troubles du comportement divers, comme un détachement social, un comportement agressif et anxieux, une automutilation (l'enfant se tape la tête, s'arrache les cheveux…), des troubles du sommeil…

Ces troubles sont bien évidemment très différents d'un enfant à l'autre.

Chez certains adolescents, des maux de tête (migraines) et des crises d'épilepsie (convulsions ou spasmes) peuvent apparaître.

Comment expliquer les symptômes du syndrome CHARGE ?

Le syndrome CHARGE est dû à une anomalie de développement de plusieurs organes qui survient tôt pendant la grossesse. Cependant, on ne connaît pas les mécanismes précis qui aboutissent à ces différentes malformations.

Quelle est l'évolution du syndrome ?

La sévérité du syndrome étant variable d'un cas à l'autre, il est difficile de parler de l'évolution en général. Ainsi, lorsque les malformations sont mineures, les personnes atteintes peuvent mener une vie pratiquement normale, avec un décalage du moment de l'acquisition de la marche et du langage et une lenteur dans les apprentissages et la vie professionnelle.

Dans le cas contraire, l'évolution dépend fortement des difficultés d'alimentation et de respiration qui peuvent mettre la vie des nouveau-nés en danger et rester importantes pendant plusieurs années. Aujourd'hui, grâce à une meilleure prise en charge, davantage d'enfants gravement atteints réussissent à surmonter ces premières années. Par la suite, en cas de malformations sévères, le syndrome peut aboutir à un handicap multiple, à la fois moteur et sensoriel (surdité, cécité...).

Pour les enfants atteints d'une forme sévère, parfois totalement sourds et aveugles, il est particulièrement difficile d'apprendre à se déplacer et à communiquer avec l'extérieur, et donc de développer correctement leurs facultés intellectuelles. En effet, le développement de l'enfant se fait en intégrant peu à peu ce que lui transmettent ses sens. Un enfant qui souffre d'un déficit de la vue, de l'ouïe, du goût et de l'odorat, du toucher, et/ou de l'équilibre a donc des difficultés plus ou moins importantes à établir des liens affectifs et à se développer.

Cependant, de nombreux problèmes peuvent aujourd'hui être pris en charge avec plus d'efficacité, et certains peuvent même être prévenus, grâce à une intervention précoce et à un suivi attentif et prolongé. Lorsqu'ils bénéficient d'un encadrement adapté, la plupart des enfants atteints du syndrome CHARGE sont capables de beaucoup de progrès, tant sur le plan physique, intellectuel que social.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome CHARGE ?

Le diagnostic du syndrome CHARGE peut se faire dès la naissance ou plus tard, en fonction du nombre et de la sévérité des manifestations présentes. Les études récentes ont permis de classer les différentes malformations en critères majeurs et critères mineurs du syndrome. En fonction du type de critère et du nombre, une classification est proposée (*figure 3*).

En effet, un bébé qui présente plusieurs manifestations principales (atrésie des choanes, colobome de l'œil, développement insuffisant des canaux semi-circulaires de l'oreille interne et absence des bulbes olfactifs) sera plus vite diagnostiqué qu'un enfant qui présente

une multitude d'anomalies moins spécifiques du syndrome CHARGE (malformations cardiaques, retard de croissance...).

Critères majeurs très caractéristiques
1) Colobome oculaire
2) Atrésie des choanes et/ou fente palatine
3) Développement insuffisant (hypoplasie) des canaux semi-circulaires de l'oreille interne
4) Absence des bulbes olfactifs (arhinencéphalie)
Critères mineurs moins révélateurs car courants dans d'autres affections
1) Atteinte des nerfs crâniens, dont le VIII (incluant troubles de l'alimentation, paralysie faciale...)
2) Insuffisance de production des hormones sexuelles (due à une insuffisance de l'hypophyse)
3) Malformation de l'oreille externe (forme particulière) ou interne (perte de l'audition et déficit de l'équilibre)
4) Malformations du cœur, de l'œsophage (communications entre la trachée et l'oesophage)
5) Retard intellectuel

Critères diagnostiques
Syndrome CHARGE typique : **3 critères majeurs ou 2 majeurs + 2 mineurs**
Syndrome CHARGE partiel : **2 majeurs + 1 mineur**
Syndrome CHARGE atypique : **2 majeurs sans mineurs ou 1 majeur + 2 mineurs**

Figure 3
Critères diagnostiques du syndrome CHARGE.
D'après D. Sanlaville et A. Verloes, European Journal of Human Genetics (2007) 15, 389–399 (http://www.nature.com/ejhg/journal/v15/n4/pdf/5201778a.pdf)

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Dès que le médecin soupçonne un syndrome CHARGE, il demande la réalisation de plusieurs examens qui permettront d'affirmer le diagnostic.

Scanner (ou tomodensitométrie)

Un scanner est généralement réalisé pour observer l'atrésie des choanes et/ou les malformations de l'oreille interne. Il s'agit d'un examen indolore, de type radiographie, qui permet d'observer très précisément certaines parties du corps. L'intérieur de l'oreille peut également être visualisé par IRM (imagerie par résonance magnétique).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du cerveau

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet d'étudier les organes avec plus de détails que le scanner et en deux ou trois dimensions. C'est un examen indolore qui utilise un champ magnétique.

L'IRM du cerveau est indispensable car elle permet de voir des signes spécifiques du syn-

drome CHARGE au niveau de l'oreille interne et des bulbes olfactifs, structures qui interviennent dans l'odorat. Elle permet de savoir s'il y a ou non un développement insuffisant de la région du cerveau impliqué dans l'odorat (arhinencéphalie).

Elle permet de dépister les éventuelles malformations cérébrales associées, notamment au niveau des régions du tronc cérébral et du cervelet (fosse postérieure).

Evaluation de l'audition

Des tests qui permettent de mesurer l'audition sont réalisés dès la naissance puis régulièrement pour pouvoir détecter les pertes auditives. Pour tester l'audition d'un bébé, on observe ses réactions lorsqu'on lui fait entendre des sons d'intensité de plus en plus forte (s'il entend, il s'arrête de bouger, cesse de téter, pleure, etc.).

Il existe aussi des techniques qui ne demandent aucune participation de l'enfant. La mesure des potentiels évoqués auditifs (PEA) évalue l'activité électrique du cerveau en réponse à un signal sonore. Pour cet examen, la personne porte des écouteurs. Des sons brefs sont émis et on enregistre la réaction de son cerveau grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu (au sommet du crâne et sur les lobes des oreilles).

Un autre test rapide et qui ne demande pas la participation de l'enfant, est la mesure des oto-émissions provoquées (OEP). Ce test permet de vérifier le bon fonctionnement d'une partie de l'oreille interne. Un appareil diffuse dans l'oreille de l'enfant un léger bruit intermittent, un capteur enregistre les réactions de son oreille interne.

Evaluation de la vision

Il est également nécessaire d'évaluer l'acuité visuelle des enfants car ils souffrent souvent d'anomalies oculaires. L'examen ophtalmologique est délicat lorsque l'enfant est très petit, mais il peut tout de même permettre de savoir si l'enfant réagit à la lumière et s'il est capable de suivre un objet des yeux.

En cas de colobome rétinien, l'examen du fond d'œil doit être régulièrement répété.

L'étude de potentiels évoqués visuels (PEV) qui obéit au même principe que les PEA (potentiels évoqués auditifs) est aussi indispensable pour préciser le degré d'atteinte de la vision. Il peut être réalisé en même temps que les PEA.

Echocardiographie

L'échographie du cœur (ou échocardiographie) permet de visualiser le cœur et de repérer les éventuelles malformations comme la tétralogie de Fallot.

Dans certains cas, un électrocardiogramme est réalisé pour détecter d'éventuelles altérations du rythme cardiaque. Il s'agit d'un examen qui permet d'enregistrer l'activité du cœur à l'aide d'électrodes posées sur les poignets, les chevilles et le thorax.

Analyses de sang

Elles peuvent être nécessaires pour s'assurer qu'il n'y a pas de dysfonctionnement des reins.

Elles permettent aussi de mesurer le taux d'hormones (bilan endocrinien) pour la mise en place éventuelle d'un traitement hormonal (agissant sur la croissance et la puberté).

Radiographies

Des radiographies peuvent être effectuées pour évaluer les éventuelles malformations osseuses, au niveau de la colonne vertébrale ou des côtes par exemple.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

Le syndrome CHARGE associe plusieurs anomalies qui peuvent être retrouvées dans d'autres syndromes.

Il peut notamment être confondu avec le syndrome de DiGeorge (ou micro-délétion 22q11 ou syndrome vélocardiofacial), caractérisé entre autres par une malformation cardiaque, des troubles de l'apprentissage, une fente du palais et une malformation des oreilles. L'anomalie génétique à l'origine de ces syndromes est connue et permet donc de les distinguer du syndrome CHARGE. De même, certaines anomalies des chromosomes (comme des formes de trisomie portant sur différents chromosomes) peuvent associer diverses malformations mais sont facilement écartées par le caryotype. Cette technique permet d'étudier les chromosomes (et notamment leur nombre) par prise de sang.

Un syndrome appelé association VATER ou VACTERL peut également s'approcher du syndrome CHARGE puisqu'il se manifeste par des anomalies des vertèbres, de l'œsophage, du cœur et parfois des reins. Cependant, il n'y a pas d'anomalie des oreilles comme dans le syndrome CHARGE.

Enfin, la prise de certains médicaments pendant la grossesse (comme l'isotrétinoïne prescrite contre l'acné) peut causer des anomalies du cœur et des oreilles.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le syndrome CHARGE est dû, dans plus de la moitié des cas, à l'anomalie d'un gène appelé *CHD7* qui survient pour la première fois dans une famille (mutation *de novo)*.

Pour des parents ayant eu un enfant atteint du syndrome CHARGE, le risque de donner à nouveau naissance à un enfant malade est de 1 à 2 %.

Les cas familiaux, où plusieurs enfants sont atteints dans une même fratrie, restent exceptionnels.

Pour les individus atteints du syndrome, même légèrement, le risque d'avoir un enfant également atteint est beaucoup plus élevé. C'est pourquoi il est recommandé de consulter un médecin généticien pour une recherche précise de la cause et une évaluation du risque de survenue du syndrome au sein de la famille.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Pendant la grossesse, il arrive assez fréquemment que le liquide amniotique, dans lequel baigne le fœtus, soit présent en excès. On parle alors d'hydramnios. L'hydramnios est souvent révélateur d'une malformation du fœtus. Il se traduit par une prise de poids trop rapide de la femme, parfois par un essoufflement ou des oedèmes. Il constitue une sorte d'alerte qui permet à l'échographiste de rechercher les malformations éventuelles. Plusieurs des anomalies caractéristiques du syndrome CHARGE peuvent ainsi être détectées pendant la grossesse, grâce à l'échographie du deuxième trimestre. Les malformations des reins et du cœur et une éventuelle fente palatine peuvent parfois être mises en évidence. Les autres malformations telles que l'atrésie des choanes, les anomalies de l'œsophage et/ou de l'oreille interne sont beaucoup plus difficiles à détecter. Dans le syndrome CHARGE, les

malformations les plus sévères telles que le colobome oculaire ou l'hypoplasie des canaux semi-circulaires dans l'oreille interne peuvent passer inaperçues et le diagnostic ne sera fait qu'après la naissance.

En cas de très forte suspicion ou lorsque de nombreuses malformations sont mises en évidence, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

La confirmation du diagnostic de syndrome CHARGE ne peut actuellement être fait avant la naissance, sauf s'il y a déjà un cas dans la famille et que l'anomalie génétique est connue et recherchée.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Il n'y a pas de traitement spécifique du syndrome CHARGE, mais certaines malformations doivent être corrigées par chirurgie rapidement après la naissance.

De nombreuses mesures peuvent être mises en place pour faciliter la respiration, l'alimentation, l'audition, etc. Une bonne évaluation des atteintes sensorielles (vue, ouïe, odorat) permet d'adapter les soutiens éducatifs et rééducatifs.

Difficultés respiratoires

A la naissance, les bébés sévèrement atteints souffrent de difficultés à respirer (en raison de l'atrésie des choanes) pouvant parfois mettre leur vie en danger. Une prise en charge d'urgence doit alors être mise en place. Elle consiste le plus souvent en une intubation (introduction d'un tube souple dans la bouche et la trachée pour insuffler de l'air et permettre la respiration).

Dans certains cas associant une fente du palais et des malformations cardiaques graves, une trachéotomie peut être nécessaire : il s'agit d'une opération consistant à créer un orifice dans la trachée, permettant de faire passer un tube qui, relié au respirateur, assurera l'assistance respiratoire. La mise en place d'une trachéotomie, même provisoire, est une opération difficile à accepter pour les parents puisqu'il s'agit d'une ventilation « invasive », assez impressionnante.

L'atrésie des choanes peut être corrigée par chirurgie, et ce dès quelques jours après la naissance, même si plusieurs opérations sont souvent nécessaires. Les fentes des lèvres ou du palais peuvent également être réparées chirurgicalement.

Difficultés d'alimentation

Les enfants qui ont des problèmes respiratoires importants éprouvent également des difficultés pour se nourrir, parfois accentuées par des anomalies des nerfs qui régule la déglutition. Presque la moitié des enfants doit donc être nourrie par gastrostomie : cette intervention consiste à poser un petit tuyau plastique reliant directement l'estomac à la paroi extérieure du ventre (*figure 4*). Elle a pour but de mettre en place une sonde qui permettra d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale). Elle est souvent provisoire.

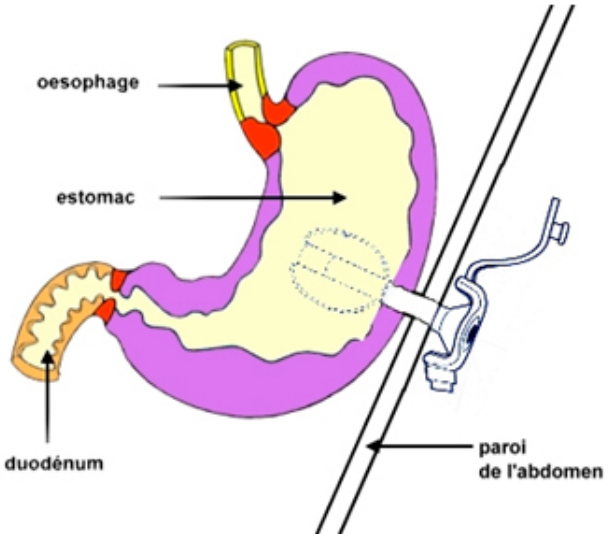


Figure 4
Représentation schématique d'une gastrostomie.
(http://www.afao.asso.fr/accueil.htm)

Même si une gastrostomie est mise en place, il est recommandé de maintenir en parallèle une alimentation « normale » bien qu'en moindre quantité, qui permettra de transmettre à l'enfant le plaisir de manger et de l'habituer à l'alimentation par la bouche. Cela peut se faire en mettant un peu de miel ou de sirop sur une tétine et en stimulant la bouche de l'enfant.

Les problèmes de reflux gastro-œsophagien peuvent être atténués par certains médicaments, mais nécessitent parfois une opération de l'estomac.

Anomalies cardiaques

Certaines malformations du cœur sont bénignes et ne nécessitent pas de traitement particulier, mais de nombreux enfants doivent être opérés rapidement après la naissance. Cependant, le risque lié à l'anesthésie est particulièrement important chez les enfants qui souffrent de difficultés respiratoires et notamment d'atrésie des choanes, et les opérations cardiaques doivent donc être discutées par l'équipe soignante et la famille.

Déficit de l'audition

En cas d'audition faible, des appareils d'aide auditive peuvent faciliter le développement de l'enfant et améliorer sa qualité de vie. Ils doivent donc être mis en place dès que les problèmes d'audition sont détectés. En cas de surdité plus importante, le médecin peut évaluer l'intérêt de la pose d'un implant cochléaire. Il s'agit d'électrodes implantées chirurgicalement à l'intérieur de l'oreille (dans une zone appelée cochlée) associées à un dispositif externe similaire à une aide auditive (de type contour d'oreille). Cependant, en raison de la forme atypique et souple des oreilles des personnes atteintes de syndrome CHARGE, il est parfois difficile de bien positionner les dispositifs d'aide auditive. De plus certaines malformations de l'oreille interne ne permettent pas de mettre en place ce dispositif.

Après la pose d'un implant cochléaire, l'enfant devra suivre une rééducation orthophonique. Celle-ci ne peut être mise en place que si le niveau de développement psychomoteur de l'enfant le permet. La réussite des aides à l'audition dépend donc à la fois de la sévérité des malformations et du degré de handicap psychomoteur de l'enfant.

Problèmes oculaires

Le colobome ne peut pas être corrigé, mais certaines mesures peuvent éviter d'accentuer les troubles de la vision. Il est par exemple recommandé de se protéger les yeux, très sensibles

à la lumière, avec une casquette et des lunettes de soleil.

Par ailleurs, toute baisse brusque de vision doit faire l'objet d'une consultation d'urgence chez l'ophtalmologiste car il peut s'agir d'une complication du colobome (décollement de la rétine) qui peut entraîner une perte totale de la vision.

En cas de paralysie faciale, il arrive qu'un œil ne puisse pas se fermer, ce qui entraîne une sécheresse et une irritation importante. L'utilisation de larmes artificielles peut alors être bénéfique.

Troubles de la croissance et de la puberté

Le retard de croissance est en grande partie dû aux anomalies cardiaques, aux difficultés d'alimentation et aux infections fréquentes (otites, bronchites...) qui perturbent le développement de l'enfant depuis sa naissance. Sa prise en charge tient donc compte de tous ces facteurs.

Cependant, une part du retard en taille est liée au syndrome lui-même (retard constitutionnel) et non à l'un de ces facteurs.

Dans certains cas, ce retard peut également être la conséquence d'une insuffisance en hormone de croissance puis à un déficit en hormones sexuelles, qui peuvent être corrigés par un traitement hormonal.

Chez les garçons, les anomalies génitales (pénis anormalement petit et testicules non descendus) peuvent être corrigées en partie seulement par un traitement à base d'hormones sexuelles. De même, à l'adolescence, les personnes qui présente un déficit en hormones sexuelles peuvent bénéficier d'un traitement hormonal pour provoquer ou accélérer la puberté. Ce traitement permet aussi de prévenir une fragilité osseuse (ostéoporose) précoce et d'atténuer des troubles psychologiques liés à l'absence des hormones sexuelles.

Anomalies squelettiques

Certains appareillages orthopédiques peuvent être utiles pour permettre à l'enfant d'acquérir une meilleure posture, notamment en cas de scoliose, et pour se déplacer plus facilement.

Des coques moulées en plastique permettant la station assise ou le port d'un corset permettent par exemple de maintenir le tronc et d'éviter les scolioses.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

De nombreux enfants atteints du syndrome CHARGE sont lourdement handicapés, tant sur le plan moteur que sensoriel. De plus, les bébés subissent au cours de leurs deux premières années de nombreuses hospitalisations et interventions chirurgicales agressives, qui peuvent contribuer à perturber leur développement. Le fait d'être alimentés par une sonde empêche certains enfants de développer les sens s'établissant normalement à travers la tétée, la découverte des goûts, des textures... Néanmoins, même avec une alimentation difficile, un lien fort peut se créer avec la mère : odeur de la mère, voix, contact physique, jeux, toucher...

Par ailleurs, pour les enfants qui souffrent de plusieurs déficits sensoriels, il est particulièrement difficile de se développer et de s'épanouir, ce qui explique la plupart des retards psychomoteurs observés en cas de syndrome CHARGE. Une prise en charge adaptée, faisant intervenir rééducateurs (kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes...) et psychologues peut être difficile à instaurer, mais est indispensable pour permettre

à chaque enfant de recevoir une éducation adaptée à ses déficits dès les premiers mois de vie. Il existe en France quelques centres particulièrement spécialisés dans la prise en charge du triple déficit sensoriel : surdité, malvoyance et troubles de l'équilibre.

Il est impératif de stimuler les sens des enfants par des manipulations douces, des massages, par différents modes de communication : images, symboles, langage des signes… Ceci peut aussi permettre de réguler les troubles du comportement et notamment l'automutilation.

Au niveau moteur, les troubles d'équilibre et de vision gênent souvent le développement. La prise en charge psychomotrice est donc très importante pour compenser ces déficits. Elle aide l'enfant à bien se situer dans l'espace, à acquérir une meilleure force dans les bras pour se maintenir debout et apprendre à compenser les troubles de l'équilibre.

Des séances d'orthoptie (rééducation de la vision) sont utiles pour utiliser au mieux les capacités visuelles de l'enfant.

De même, la psychomotricité est extrêmement importante car elle permet aux enfants d'utiliser au mieux leur fonction physiques. La psychomotricité peut faire appel à de multiples techniques de rééducation pouvant s'adapter à chacun : massages, exercices, piscine…

Pour limiter les déformations et conserver l'amplitude de ses mouvements, l'enfant peut bénéficier d'une kinésithérapie régulière.

Enfin, les enfants atteints du syndrome CHARGE sont confrontés à de nombreuses difficultés dans presque tout ce qu'ils font, en raison de leurs déficits sensoriels et moteurs, ce qui fait qu'ils puissent être très stressés,ce à quoi s'ajoutent les troubles du comportement. Il est donc important de diminuer l'anxiété et d'apprendre peu à peu aux enfants à ne plus réaliser de gestes dangereux ou agressifs envers eux-mêmes et leur entourage. Les enfants ont souvent un comportement qui paraît étrange. Leur entourage doit apprendre à le décoder, le comprendre et le tolérer. Un psychiatre peut être utile dans certains cas.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Tout dépend de la sévérité des malformations à la naissance. Dans tous les cas, le traitement permet d'améliorer la qualité de vie de l'enfant afin de lui permettre de s'épanouir et d'améliorer ses capacités physiques et intellectuelles.

Que peut-on faire soi-même pour soigner son enfant ?

La stimulation de l'enfant par des professionnels est impérative pour s'assurer qu'il grandisse et s'épanouisse au mieux. La prise en charge peut paraître lourde et contraignante, et les parents peuvent parfois se décourager. Il est très important d'en parler avec les équipes soignantes.

Le rôle des parents est fondamental, il est important qu'ils soient bien informés sur la maladie et sa prise en charge afin de prendre une part active au traitement de son enfant, et de respecter au mieux les exercices et les éventuels conseils d'appareillage.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Il y a plusieurs moments où la famille et le malade peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique. Pour les parents, l'annonce du diagnostic est un moment de profond désarroi, de colère, de désespoir. Le plus souvent, l'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille sont bouleversés. Pour les parents d'un enfant atteint d'une forme sévère, les projets familiaux sont souvent mis en question, le

couple peut en pâtir ainsi que le temps consacré aux autres enfants.

Puis, dans les cas sévères, les nombreuses opérations et les soins médicaux lourds nécessaires à son enfant sont autant d'épreuves difficiles à affronter seuls.

Par la suite, l'accompagnement de son enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, la jalousie ou la culpabilité ressentie par les frères et sœurs, peuvent nécessiter un soutien psychologique aidra à rétablir un équilibre au sein de la famille.

Pour les enfants ou les adultes malades, tout dépend de la sévérité du handicap, mais le besoin d'apprendre à se prendre en charge, les difficultés à réaliser certaines activités de façon autonome, la confrontation au regard des autres, peuvent être des étapes délicates où un accompagnement psychologique s'impose. Dans les formes les moins sévères, une aide psychologique peut s'avérer utile pour aider l'enfant (ou l'adulte) à s'intégrer socialement, scolairement puis professionnellement.

Comment faire suivre son enfant ?

Le suivi du syndrome CHARGE dépend des malformations et de leur sévérité. Les personnes atteintes sont suivies dans des consultations pluridisciplinaires spécialisées (regroupant pédiatre, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologiste, cardiologue, anesthésiste, psychologue...). Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Le diagnostic de syndrome CHARGE doit impérativement être signalé à l'équipe soignante, surtout si une anesthésie est envisagée. En effet, la maladie peut s'associer à des difficultés d'intubation (insertion dans la trachée d'un tube introduit par le nez ou la bouche et permet d'insuffler de l'air) et/ou d'extubation (retrait du tube) lors d'une anesthésie générale. Il est donc impératif de prévenir l'anesthésiste pour qu'il prenne les précautions nécessaires.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir le syndrome CHARGE.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le plus souvent, le syndrome CHARGE est une pathologie handicapante qui bouleverse la vie quotidienne et familiale.

Lors des premières années de vie, les enfants atteints sont souvent hospitalisés, et ce sur de longues périodes. Puis, vers l'âge de 3 ou 4 ans, ils commencent à aller mieux mais nécessitent une prise en charge relativement contraignante. A ces difficultés s'ajoutent parfois des préoccupations financières, techniques et administratives, et certains parents peuvent être amenés à aménager ou quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de l'enfant malade. Cependant, la sévérité du handicap est extrêmement variable : tous les enfants n'auront pas besoin du même encadrement et tous ne seront pas dépendants.

L'apprentissage est toujours décalé, car des étapes de développement n'ont pas pu être réa-

lisées au rythme habituel. La plupart des enfants ont des difficultés à s'exprimer et donc à « montrer » leurs capacités. De ce fait, l'évaluation de leur potentiel est souvent difficile.

Malgré tout cela, ce sont des enfants qui ont d'importantes ressources qui peuvent être mises en valeur grâce à une bonne compréhension de leur mode de fonctionnement et à un accompagnement adapté.

Les enfants les moins sévèrement atteints et qui ont bénéficié d'une rééducation optimale peuvent suivre une scolarité puis des études normales, une fois que le retard de marche et de langage a été rattrapé. Ils peuvent ensuite mener une vie pratiquement normale (avoir un emploi, etc.), avec parfois certains aménagements en raison d'une plus grande fatigabilité.

D'autres enfants seront plus à l'aise dans une classe d'intégration scolaire pour les élèves handicapés (CLIS), avec moins d'élèves et un enseignement aménagé, notamment pour les enfants malentendants et/ou malvoyants.

D'autres encore souffriront de handicaps plus lourds et pourront intégrer un institut médico-éducatif (IME), qui dispense des soins spécialisés, une éducation et un enseignement adapté aux enfants handicapés moteurs, sensoriels ou polyhandicapés.

Pour les enfants malvoyants, l'apprentissage de la lecture en braille et la compagnie d'un chien-guide peuvent selon les cas être une aide importante.

Par ailleurs, beaucoup de personnes atteintes de syndrome CHARGE, y compris celles qui semblent avoir un bon niveau de langage, ont des difficultés à s'exprimer clairement, et c'est pourquoi la langue des signes ou l'utilisation de symboles peut être très bénéfique pour communiquer.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La cause du syndrome CHARGE est mal connue et les mécanismes génétiques en cause font l'objet de la plupart des recherches sur ce syndrome.

Par ailleurs, le développement de programmes adaptés de prise en charge est à l'étude pour permettre aux enfants qui souffrent de multiples déficits sensoriels de s'épanouir au mieux.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les trois association de malades consacrées à ce syndrome. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis, d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits. D'autre part, les Services Régionaux d'Aides et d'Informations (SRAI) aident

et accompagnent les familles dans les démarches quotidiennes en les mettant en contact avec des techniciens d'insertion (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, travailleurs sociaux, ...).

En France, le syndrome CHARGE est pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte «station debout pénible» et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Véronique Abadie

Centre de référence des troubles de la déglutition
Service de pédiatrie générale
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

Professeur Brigitte Gilbert-Dussardier

Centre de référence des anomalies du développement de l'Ouest
Service de génétique médicale

CHU de Poitiers, Poitiers

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Nationale de Parents d'Enfants Déficients Auditifs

Association Nationale Pour les Sourds-Aveugles

Le syndrome de Bardet-Biedl

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Bardet-Biedl. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Bardet-Biedl ?

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie génétique qui associe le plus souvent une obésité, des troubles de la vision, des anomalies des doigts, et dans certains cas un mauvais fonctionnement des reins et des anomalies des organes génitaux. Des difficultés d'apprentissage sont souvent présentes. D'autres malformations (du cœur par exemple) peuvent être associées, mais plus rarement. Les manifestations et la sévérité du syndrome varient considérablement d'une personne à l'autre.

Combien de personnes sont atteintes du syndrome de Bardet-Biedl ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie rare dont la prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est comprise entre 1 sur 100 000 et 1 sur 160 000 pour les populations d'Europe et d'Amérique du Nord. Ce syndrome est beaucoup plus fréquent dans certaines populations isolées comme les populations bédouines du Koweït où la prévalence est estimée à 1 sur 13 500.

Qui peut en être atteint ?

Le syndrome de Bardet-Biedl touche aussi bien les garçons que les filles et se manifeste, en général, dès la naissance.

À quoi est dû le syndrome de Bardet-Biedl ?

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie héréditaire due à l'altération (mutation) d'un gène. A ce jour, on dénombre au moins douze gènes différents pouvant être responsables de cette maladie. Il s'agit des gènes *BBS1* à *BBS12*.

Le syndrome de Bardet-Biedl est-il contagieux ?

Non, le syndrome de Bardet-Biedl n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations cliniques du syndrome de Bardet-Biedl sont multiples et varient considérablement d'une personne à l'autre. Tous les malades ne présentent donc pas la totalité des symptômes décrits ci-dessous.

Troubles visuels

Presque tous les enfants atteints du syndrome de Bardet-Biedl souffrent d'une baisse de la vision débutant le plus souvent vers l'âge de 5-6 ans. Elle commence par une diminution puis une perte progressive de la vision de nuit ou dès que la lumière est un peu faible. L'enfant voit très peu dans l'obscurité mais cela peut passer inaperçu lorsqu'il est petit.

Figure 1
A gauche, la vision normale. Au centre et à droite, la vision d'une personne atteinte du syndrome de Bardet-Biedl avec troubles visuels (rétinopathie pigmentaire). Le champ de vision se retrécit progressivement. (http://www.sos-retinite.com/retine01.php)

Le champ visuel rétrécit peu à peu sur les côtés (*figure 1*), donnant l'impression de regarder par un tube de plus en plus étroit (vision dite « tubulaire »). La qualité de la vision se dégrade beaucoup pendant l'adolescence. Parfois, d'autres manifestations oculaires peuvent s'y associer : vision de loin floue (myopie ou vision déformée (astigmatisme), corrigeables toues les deux par des lunettes, opacification du cristallin (cataracte) entraînant une baisse progressive de la vision, apparition de mouvements anormaux saccadés des yeux (nystagmus), problèmes de distinction des couleurs... A terme, la vision centrale peut aussi être atteinte, rendant le malade malvoyant.

Les troubles visuels caractéristiques du syndrome de Bardet-Biedl sont dus à une atteinte de la rétine, appelée rétinopathie pigmentaire. La rétine (*figure 2*) est la surface du fond de l'œil qui reçoit les images, un peu comme une pellicule photographique, et les transmet au cerveau sous forme de signaux électriques.

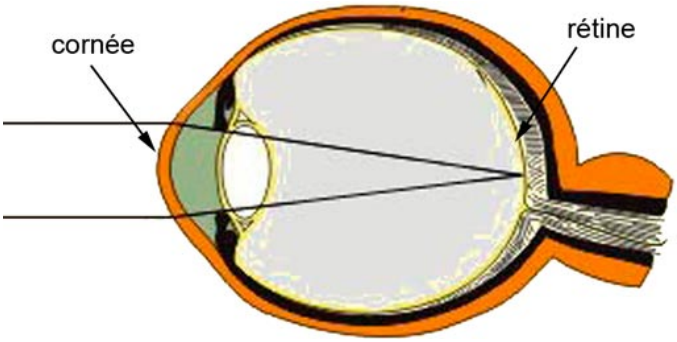


Figure 2
Schéma d'un œil. La rétine est la fine membrane qui tapisse le fond de l'œil et qui détecte la lumière. (http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_02/i_02_cr/i_02_cr_vis/i_02_cr_vis.html)

Surpoids

Malgré un poids normal à la naissance, les enfants atteints présentent presque toujours un surpoids important dès la première année de vie. Ce surpoids évolue souvent vers une obésité sévère, surtout au niveau du tronc. Parfois, la taille est plus petite que la moyenne.

Anomalies des orteils et des doigts

Il existe souvent, mais pas dans tous les cas, des malformations des orteils et des doigts qui sont plus petits que la normale (brachydactylie). Il existe souvent six doigts et/ou six orteils au lieu de cinq, le ou les doigt(s) surnuméraire(s) étant situé(s) à côté du cinquième doigt (le petit doigt). On parle de polydactylie postaxiale. Par ailleurs, certains enfants ont deux ou plusieurs doigts accolés, c'est-à-dire mal séparés, et reliés par une membrane (doigts palmés ou syndactylie).

Anomalies des organes génitaux

Chez les garçons, les organes génitaux, pénis et testicules, sont souvent anormalement petits (hypogonadisme). Chez la fille, des malformations des organes génitaux sont également possibles. Le vagin peut notamment être fermé par une cloison, ce qui provoque une dilatation de la cavité de l'utérus, détectée souvent avant la naissance (hydrométrocolpos).

Malformations des reins et des voies urinaires

Des malformations des reins et des voies urinaires sont très fréquentes. Elles peuvent être graves et, dans un nombre important de cas, conduire à un mauvais fonctionnement des reins dont la fonction est de filtrer le sang et de permettre d'éliminer les déchets via l'urine. Chez les personnes atteintes du syndrome de Bardet-Biedl, la réduction progressive du fonctionnement des reins, appelée insuffisance rénale chronique, peut nécessiterle recours au rein artificiel et conduire à une greffe du rein. Cette atteinte rénale se traduit entre autres par une augmentation de la tension artérielle (hypertension artérielle), qui survient chez plus de la moitié des adultes.

Même en l'absence de malformations rénales, des troubles de la régulation de la quantité d'eau dans le corps peuvent apparaître. Ils se manifestent par l'augmentation du volume des urines (quel que soit le volume de liquide absorbé), avec besoin fréquent d'uriner, ainsi que par une soif intense (on parle de diabète insipide).

Déficit intellectuel et troubles psychologiques

Le déficit intellectuel n'est pas toujours présent. Quand il existe, il est modéré ou rarement sévère. Le plus souvent, il se limite à des difficultés d'apprentissage qui peuvent être aggravées par les troubles de la vision. Les enfants atteints peuvent également présenter un retard d'acquisition du langage (ils parlent plus tard que les autres), mais aussi des troubles de la phonation (façon anormale de produire les sons). Il peut y avoir aussi une diminution de l'audition (hypoacousie), souvent légère et qui passe inaperçue.

Des troubles psychologiques ou troubles du comportement peuvent apparaître chez certaines personnes au cours de leur vie. Ces troubles incluent une instabilité émotionnelle, des colères fréquentes, un comportement inapproprié ou désinhibé (sans notion de ce qui se fait ou ne se fait pas), avec plus rarement un comportement obsessionnel compulsif (c'est-à-dire des gestes répétitifs, comme par exemple se laver les mains très fréquemment). Cela étant, ces troubles ne concernent que quelques malades et on ne sait pas toujours s'ils sont directement liés au syndrome.

Autres manifestations

Un diabète (taux de sucre trop élevé dans le sang) peut aussi s'installer, comme chez beaucoup de personnes obèses. Il se manifeste d'abord par une fatigue, une soif et une faim intenses, mais peut, avec le temps, entraîner des complications graves comme une insuffisance rénale, un risque accru d'infarctus (crise cardiaque) et d'infections, une atteinte des nerfs pouvant provoquer une perte de sensibilité dans les mains et les pieds… Il peut être traité par médicaments.

Très rarement, une incoordination des mouvements peut survenir, se manifestant par des anomalies de la marche qui est titubante ou des mouvements mal coordonnés des mains.

Il existe, dans de rares cas, des malformations du cœur, en particulier une communication entre les différentes cavités (oreillettes ou ventricules) ou des rétrécissements des valves du cœur (sténoses valvulaires).

La constipation durable (chronique), lorsqu'elle est présente, peut être due à une maladie de Hirschsprung, qui est une manque de contraction du gros intestin (côlon) qui aboutit à sa dilatation.

Comment expliquer les symptômes ?

Les gènes impliqués dans ce syndrome « commandent » la fabrication de protéines qui jouent un rôle au niveau des cils des cellules. Les cellules possèdent en effet des cils qui fonctionnent un peu comme des antennes, captent et transmettent des informations sur l'état de leur environnement. Lorsque ces cils sont défectueux (ce qui est le cas lorsque les gènes sont mutés), certaines fonctions sont elles aussi altérées. Les cils ont notamment un rôle important dans la vision et le fonctionnement des reins, ce qui explique le déficit visuel et les anomalies rénales éventuelles dans le syndrome de Bardet-Biedl.

De nombreux travaux de recherche sont en cours pour comprendre le rôle des cils dans toutes les manifestations de la maladie.

Quelle est son évolution ?

En l'absence de traitement, les différentes manifestations peuvent s'aggraver, en particulier l'atteinte rénale et l'obésité. L'obésité, qui résiste au régime et aux mesures habituelles, peut se compliquer de diabète et d'excès de lipides dans le sang (hyperlipidémie), de problèmes cardiaques et articulaires.

De plus, l'anomalie de la rétine conduit à une diminution sévère de la vision, voire à une cécité entre 15 ans et 30 ans. En effet, le champ de vision se réduit progressivement et la vision centrale peut parfois finir par être réduite.

La mise en place d'une prise en charge précoce permet de limiter l'aggravation des symptômes.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Bardet-Biedl ?

Le diagnostic du syndrome de Bardet-Biedl repose sur les différents symptômes et sur l'examen médical. Pour cela des critères diagnostiques ont été établis. La présence de

quatre critères majeurs, ou de trois critères majeurs et de deux critères mineurs, permet au médecin de poser le diagnostic.

Parmi les critères majeurs figurent l'obésité, la rétinopathie pigmentaire, la présence de doigts en trop (polydactylie), d'une anomalie de développement des organes sexuels, de difficultés d'apprentissage et d'anomalies rénales. Les signes mineurs comprennent un retard d'acquisition de la parole et les troubles phonétiques, des doigts courts et/ou accolés (brachydactylie et/ou syndactylie), un retard du développement psychomoteur (retard des acquisitions de la position assise, de la marche, et de l'activité de jeu), une tendance à boire et à uriner en trop grande quantité (diabète insipide), une mauvaise coordination des mouvements, la présence d'un diabète sucré (taux de sucre élevé dans le sang), des anomalies cardio-vasculaires (rétrécissement de l'aorte, malformation du cœur...).

La confirmation du diagnostic par la recherche de la mutation génétique en cause n'est généralement pas nécessaire mais elle peut être réalisée (sur simple prise de sang) dans certains cas.

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Quand le diagnostic est évoqué, la recherche de tous les signes habituellement observés dans le syndrome de Bardet-Biedl est entreprise afin d'instaurer une prise en charge adaptée à chaque malade.

Examen ophtalmologique

En premier lieu, un examen ophtalmologique complet est effectué pour rechercher la présence d'une rétinopathie pigmentaire. La rétinopathie pigmentaire peut être détectée par un examen du fond d'œil qui s'effectue en dilatant la pupille avec un collyre, à l'aide d'une lampe spéciale appelée ophtalmoscope.

L'électrorétinogramme (ERG) est l'autre examen permettant de diagnostiquer une rétinopathie. Il permet d'enregistrer la réponse électrique de la rétine à la stimulation lumineuse. Réalisable à tout âge, l'ERG comporte deux phases : une première phase à l'obscurité et une deuxième à la lumière. L'enregistrement de la réponse de la rétine se fait à l'aide d'électrodes situées sur les paupières ou ayant la forme de grosses lentilles oculaires. Cet examen peut paraître impressionnant mais est généralement indolore.

La mesure du champ de vision peut également être effectuée, mais seulement après l'âge de 7 ans environ car elle nécessite une coopération active du malade.

L'examen ophtalmologique évalue également l'acuité visuelle et vérifie que le malade ne présente pas de myopie (mauvaise vision de loin), d'hypermétropie (mauvaise vision de près), d'astigmatisme (vision déformée), ni de cataracte (opacification du cristallin) associés.

Analyses de sang et d'urine

Des analyses de sang et d'urine sont réalisées régulièrement (en général une fois par an), pour s'assurer qu'il n'y a pas de diabète, d'anomalie rénale, d'excès de lipides dans le sang, etc.

A l'adolescence, les analyses de sang peuvent détécter un manque de sécrétion des hormones sexuelles (testostérone ou oestrogènes) dû au développement insuffisant des organes sexuels.

Imagerie médicale

Les malformations rénales ou gynécologiques peuvent être visualisées par échographie ou scanner. L'échographie cardiaque (échocardiographie) permet de rechercher d'éventuelles malformations cardiaques.

Une fois le premier bilan réalisé, le suivi médical sera établi en fonction des atteintes observées. De façon générale, tout au long de la vie, il sera nécessaire de contrôler au moins une fois par an la tension, le fonctionnement des reins, les taux d'hormones et de rechercher les premiers signes du diabète. Ces contrôles seront plus fréquents dans la petite enfance ou en cas de problème avéré.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Oui, le syndrome de Bardet-Biedl peut être confondu avec d'autres syndromes ayant des manifestations similaires.

Le syndrome de Laurence-Moon, longtemps confondu avec le syndrome de Bardet-Biedl, se manifeste entre autres par des troubles neurologiques (troubles de l'équilibre, ou manque de coordination et/ou paralysie des jambes) avec une petite taille mais sans anomalies des doigts (polydactylie). Les gènes responsables sont probablement différents de ceux qui sont à l'origine du syndrome de Bardet-Biedl.

Le syndrome d'Alström se caractérise par des anomalies de la rétine, une obésité, une surdité progressive, des anomalies rénales, un diabète et un mauvais développement des organes sexuels (hypogonadisme) chez les garçons. Certaines de ces atteintes coïncident ainsi avec le syndrome de Bardet-Biedl. Cependant, il n'y a pas de polydactylie ni de difficultés d'apprentissage. Le gène responsable du syndrome d'Alström a été identifié et il est différent de ceux impliqués dans le syndrome de Bardet-Biedl.

Le syndrome de Cohen associe une rétinopathie à une myopie, une obésité, des anomalies dentaires spécifiques et un retard des acquisitions. Le gène en cause est également identifié et est différent de ceux impliqués dans le syndrome de Bardet-Biedl.

Enfin, le syndrome de McKusick-Kaufman se traduit par des anomalies génitales, des doigts surnuméraires et des malformations cardiaques. Il ne comporte toutefois pas de rétinopathie pigmentaire, ce qui permet de le distinguer du syndrome de Bardet-Biedl.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie génétique qui est transmise par les parents (héréditaire).

Chaque personne possède deux copies de chaque gène, une copie provenant de son père et une de sa mère. Le syndrome se transmet de manière autosomique récessive (*figure 3*), ce qui signifie que les personnes atteintes sont porteuses du gène défectueux (muté) en deux exemplaires (l'un transmis par le père, l'autre par la mère). Les parents, eux, ne sont pas malades puisqu'ils ne portent qu'un exemplaire du gène muté.

Pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint du syndrome de Bardet-Biedl est de 1 sur 4 à chaque grossesse. Il est donc conseillé de consul-

ter un spécialiste dans un centre de génétique médicale pour évaluer les risques de transmission.

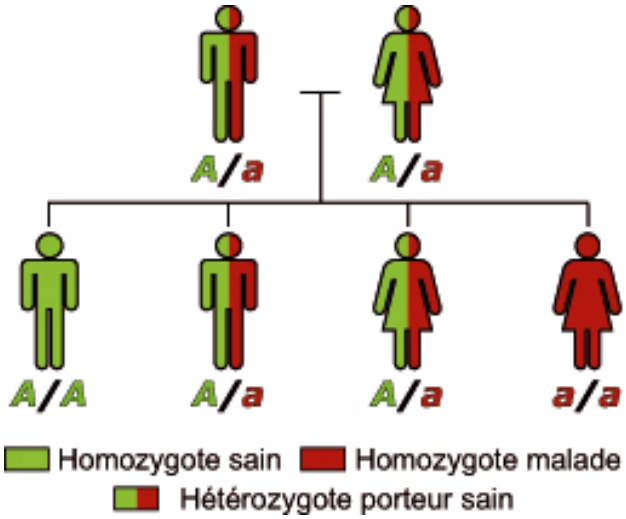


Figure 3
Illustration de la transmission autosomique récessive. Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint du syndrome de Bardet-Biedl (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.
L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
(www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png).

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Pour les parents ayant déjà donné naissance à un enfant malade, et si la mutation génétique en cause a été identifiée, il est possible de faire un diagnostic prénatal à la demande du couple.

Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique à l'aide d'une amniocentèse ou d'un prélèvement des villosités choriales.

L'amniocentèse permet d'examiner les cellules du fœtus flottant dans le liquide qui l'entoure (liquide amniotique). Le prélèvement se fait à l'aide d'une seringue. Cet examen est proposé vers la 15ème semaine de grossesse.

Le prélèvement des villosités choriales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 11ème semaine de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Le résultat est connu en une ou deux semaines et, s'il s'avère que le fœtus est porteur de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

Dans les cas où l'anomalie génétique n'est pas connue, il n'est pas possible de faire un tel diagnostic prénatal. Dans ces cas, l'échographie du deuxième trimestre peut parfois mettre en évidence un doigt surnuméraire ou une anomalie des reins. Cependant, ces anomalies

ne sont pas toujours présentes et leur absence n'exclut pas le fait que le fœtus puisse être atteint du syndrome.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'y a pas de traitement qui permette la guérison de cette maladie. Cependant, les différentes manifestations peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels en sont les risques ?

Il est capital de prendre en charge le plus tôt possible les différentes manifestations de la maladie pour éviter les complications et offrir la meilleure qualité de vie possible aux malades.

Rétinopathie pigmentaire

La rétinopathie pigmentaire et la perte de la vue qu'elle induit n'ont malheureusement pas de traitement. La détection précoce des troubles visuels et la prise en charge par des équipes spécialisées en orthoptie (dépistage, rééducation, réadaptation des troubles de la vision) sont vivement recommandées. Cela permet d'adapter les lunettes dans la mesure du possible et d'accompagner l'enfant puis l'adulte, de manière adaptée.

Malgré l'absence de traitement curatif, diverses aides « basse vision » peuvent être proposées lorsque la vision centrale est atteinte. En effet, la vision peut souvent être améliorée par des appareils spéciaux. Il s'agit d'aides optiques comme des lunettes grossissantes, des loupes, des télescopes ou d'aides non-optiques qui consistent en un ensemble d'articles susceptibles de faciliter les activités de la vie quotidienne : livres et revues à gros caractères, cartes à jouer à gros numéros, cadrans de téléphone et calculatrices à gros caractères, montres parlantes par exemple. Enfin des aides électroniques, comme des systèmes de télévision en circuit fermé avec appareils grossissants et dispositifs de lecture informatisés intégrés, sont utiles dans certaines circonstances.

Malformations des doigts

Les doigts surnuméraires sont facilement retirés par chirurgie, tout comme les doigts accolés peuvent être facilement séparés. L'intervention chirurgicale s'effectue dans la petite enfance.

Développement des enfants

Le suivi du développement psychomoteur, effectué par le pédiatre, permet de détecter les troubles éventuels de la parole ou de l'audition. La rééducation orthophonique ou la prise en charge d'une audition déficiente (par appareillage) sont souvent nécessaires.

Le déficit intellectuel, s'il existe, est évalué en tenant compte de l'état de la vision de l'enfant et doit être également détecté et pris en charge le plus précocement possible, afin de fournir à l'enfant un environnement adapté et des exercices de stimulation appropriés.

Enfin, les troubles psychologiques ou comportementaux, s'ils existent, doivent être pris en charge précocement par un pédopsychiatre.

Obésité

Pour contrôler l'obésité, l'éducation et les mesures diététiques doivent être introduites très tôt. Il est important de manger de la façon la plus équilibrée possible, de faire des exercices physiques... Des régimes peuvent éventuellement être suivis et des médicaments coupe-faim peuvent être utilisés, en plus des autres mesures et de façon temporaire, s'il n'y a pas de contre-indication (il faut que les fonctions du foie et du rein soient normales).

Cependant, il ne faut pas interdire trop d'aliments ni priver l'enfant du plaisir de manger, afin de ne pas le culpabiliser. Il n'est en aucun cas responsable de son surpoids mais il peut essayer de le contrôler du mieux possible pour préserver sa santé. Il est important de le lui expliquer très tôt pour l'aider à être autonome et responsable.

Hypertension artérielle et diabète

L'hypertension artérielle, secondaire à l'obésité et à l'atteinte rénale, peut être traitée par des mesures diététiques et par des médicaments. C'est pourquoi elle doit être dépistée le plus tôt possible, tout comme les autres complications de l'obésité (diabète ou hyperlipidémie) et l'atteinte rénale. Des mesures diététiques (diminution de la quantité de sucre, de sel ou de lipides dans l'alimentation) et un traitement médicamenteux pour diminuer la tension artérielle (antihypertenseur) ou pour diminuer le taux de sucre dans le sang (anti-diabétique) sont souvent nécessaires. Il existe de très nombreux médicaments qui agissent différemment et que le médecin prescrit de façon adaptée à chaque malade.

Atteinte rénale

En cas de progression de l'atteinte rénale vers une insuffisance rénale sévère, les reins ne sont plus capables de filtrer les déchets et de purifier le sang. Une filtration artificielle du sang doit donc être effectuée régulièrement par une machine (dialyse) qui éliminera les déchets. Les dialyses se font à l'hôpital, à une fréquence variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs fois par semaine dans les cas sévères.

Dans certains cas, une greffe (transplantation) de rein peut également être effectuée. Elle consiste à remplacer les reins du malade par les reins d'un donneur sain compatible.

Troubles hormonaux

En raison de l'anomalie de développement des organes génitaux, certains adolescents peuvent avoir un retard de puberté important qui nécessite un traitement hormonal (téstostérone pour les garçons et progéstérone pour les filles). Ces hormones sexuelles sont utilisées pour compenser un défaut de fabrication spontanée. Elles ont peu ou pas d'effets secondaires.

Par ailleurs, certains enfants atteints du syndrome de Bardet-Biedl sont de petite taille car ils présentent un déficit en hormone de croissance. Une consultation dans un service d'endocrinologie pédiatrique pour éventuellement mettre en place un traitement de substitution par une hormone de synthèse est alors nécessaire. L'hormone utilisée s'administre par injections sous la peau (voie sous-cutanée). La dose est établie par le pédiatre endocrinologue qui assure le suivi et la surveillance. L'hormone de croissance peut en effet augmenter le taux de sucre et de lipides dans le sang et favoriser le diabète. Elle peut également favoriser l'apparition de polypes (petites excroissances pouvant devenir cancéreuses) notamment au niveau du gros intestin (côlon).

Autres manifestations

Les malformations des organes génitaux de la fille (cloison vaginale par exemple) ainsi que les malformations cardiaques peuvent être corrigées par chirurgie.

Quelles seront les conséquences du traitement sur la vie quotidienne ?

Les traitements contre le diabète, l'hypertension artérielle ou les déficits hormonaux sont contraignants car ils doivent être pris quotidiennement et de façon très rigoureuse. Quant aux mesures diététiques strictes, elles peuvent être très frustrantes pour les enfants. Il est donc important qu'ils comprennent pourquoi leur alimentation est légèrement différente de celles des autres enfants, pour ne pas vivre ces restrictions comme des interdictions injustes.

En cas d'insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse, la vie du malade est fortement bouleversée et rythmée par les séances de dialyse qui peuvent se faire à l'hôpital mais aussi à domicile. Les conséquences sont significatives en termes de réduction de sorties, d'aménagement des vacances et plus globalement sur l'organisation et le rythme familial.

Cependant, en dehors des séances, la vie quotidienne peut être tout à fait normale, à condition d'être toujours à proximité de son centre de dialyse ou d'un centre correspondant pendant les périodes de vacances.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Il y a plusieurs moments où la famille et le malade peuvent ressentir le besoin d'être soutenus psychologiquement. Pour les parents, l'annonce du diagnostic est un moment de profond désarroi, de colère, parfois de culpabilité liée au fait d'avoir transmis une maladie génétique sans le savoir.

Par la suite, l'accompagnement de l'enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, la gestion de la jalousie ou de la culpabilité ressentie par les frères et sœurs, peuvent nécessiter une aide psychologique permettant de rétablir un équilibre au sein de la famille.

Pour les enfants ou les adultes malades, le fait de vivre avec une maladie chronique, les difficultés à réaliser certaines activités de façon autonome, la confrontation au regard des autres peuvent être des étapes délicates où un accompagnement psychologique s'impose. La perte progressive de la vision est difficile à accepter et l'enfant doit être le mieux préparé possible pour apprendre à vivre avec ce handicap. De plus, l'obésité dont souffrent la plupart des malades est souvent à l'origine d'une faible estime de soi, d'une image du corps dévalorisée avec parfois un sentiment de honte aggravé par les moqueries des camarades. Une consultation avec un pédopsychiatre ou un psychologue s'avère là aussi nécessaire pour aider l'enfant (puis l'adulte) à s'intégrer socialement, scolairement puis professionnellement.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il est très important de maintenir en permanence une hygiène de vie rigoureuse (alimentation équilibrée et activité physique régulière) pour contrôler l'obésité et prévenir ses complications.

Comment se faire suivre ?

Au moment du diagnostic, une consultation auprès d'un médecin généticien clinicien est nécessaire. Ce spécialiste, qui connaît bien les anomalies du développement, pourra donner toutes les informations nécessaires aux parents et les renseigner sur le mode de transmission du syndrome. Le suivi médical pourra être assuré par un pédiatre qui coordonnera

l'intervention des différents spécialistes. Par la suite, le suivi est multidisciplinaire et fait appel au diététicien, à l'ophtalmologue, au cardiologue, au néphrologue, à l'endocrinologue, au gynécologue ou à l'oto-rhino-laryngologiste selon les besoins.

La fréquence des visites et des examens de contrôle est fixée par le(s) médecin(s) et dépend du type de complication et des manifestations que présente le malade.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, le personnel soignant doit toujours être informé de la présence éventuelle d'une malformation cardiaque ou d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance ou une malformation rénale ou encore de la présence d'un diabète. Les traitements en cours, médicaments et doses, doivent toujours être mentionnés afin d'éviter des associations incompatibles ou des surdosages éventuels.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'existe pas de prévention possible pour le syndrome de Bardet-Biedl.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de Bardet-Biedl est à l'origine d'un handicap visuel important qui nécessite souvent une prise en charge par un établissement spécialisé pour malvoyants. En effet, une intégration scolaire en milieu normal est parfois difficile au-delà de l'école primaire.

De plus, le syndrome peut s'accompagner d'un déficit sur le plan intellectuel et donc de difficultés d'apprentissage. Les enfants présentant ce type de déficit peuvent être pris en charge dans un institut médico-éducatif spécialisé. L'orientation vers ces établissements est effectuée en France par les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), en accord avec les familles.

A l'âge adulte, l'autonomie est limitée du fait des troubles de la vision, voire de la cécité, mais très souvent, l'atteinte visuelle s'aggrave progressivement et tardivement, laissant le temps au malade d'acquérir une véritable autonomie et d'accepter son handicap.

L'intégration, sociale et professionnelle, est donc généralement tout à fait satisfaisante, sauf en cas de déficit intellectuel sévère, ce qui est rare.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

L'identification de tous les gènes responsables du syndrome de Bardet-Biedl, la compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie, ainsi que le rôle exact des cellules ciliées (à cils) impliquées dans ce syndrome sont actuellement les voies de recherche principales.

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées au syndrome de Bardet-Biedl. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

En France, selon le degré de leur atteinte (hypertension artérielle, diabète), les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Bardet-Biedl, peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % des frais médicaux par la Sécurité Sociale. A l'âge adulte, les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé (AAH) en déposant un dossier auprès de la MDPH. Une prestation de compensation du handicap peut également être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité peut être délivrée par l'Assurance Maladie.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Alain Verloes

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
CHU Hôpital Robert Debré, Paris

Professeur Hélène Dollfus

Centre de référence des affections ophtalmologiques d'origine génétique
CHU Hôpital Civil-Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Association Bardet-Biedl

Bardet-Biedl Syndrome

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

Le syndrome de Churg et Strauss

Angéite de Churg et Strauss

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Churg et Strauss. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Churg et Strauss ?

Le syndrome de Churg et Strauss est lié à l'inflammation des petits vaisseaux sanguins (vascularite ou angéite). La maladie survient dans la quasi totalité des cas chez des personnes souffrant préalablement d'asthme et de sinusite. L'asthme s'aggrave puis une augmentation du nombre de globules blancs (cellules de défense de l'organisme) survient. Après quelques mois d'évolution, les symptômes de la vascularite peuvent apparaître : l'inflammation des vaisseaux gêne l'arrivée du sang vers différents organes, qui présentent alors des signes de souffrance.

Les principaux organes atteints sont : poumons, cœur, système nerveux, muscles, peau…

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

La prévalence estimée (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) du syndrome de Churg et Srauss (SCS) est d'environ 1 sur 100 000. Ce syndrome est beaucoup plus fréquent chez les personnes asthmatiques (environ 1/15 000). Cela étant, toutes les personnes asthmatiques ne développent pas de SCS, loin de là.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout dans le monde ?

La maladie apparaît en général à l'âge adulte, le plus souvent vers 45 ans. Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes, quelle que soit leur origine géographique. Elle peut exceptionnellement survenir chez l'enfant.

A quoi est-il dû ?

La cause exacte du SCS n'est pas connue. Il s'agit très probablement d'une maladie auto-immune, ce qui signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus…), se retournent contre les cellules mêmes

de l'organisme et l'attaquent comme si elles lui étaient étrangères. Dans le cas du SCS, ce sont les petits vaisseaux sanguins qui sont visés par le système immunitaire.

Les chercheurs pensent qu'une infection pourrait contribuer à l'apparition de la maladie, entraînant une réaction anormale des défenses immunitaires.

Pour l'instant, aucun virus ou bactérie n'a pu être mis en cause.

Une réaction allergique pourrait également être un facteur déclenchant, d'autant que beaucoup des personnes atteintes du SCS sont particulièrement sujettes aux allergies (atopie).

Enfin, l'inhalation ou la prise de divers produits (médicaments, traitements désensibilisants ou autres) pourrait également jouer un rôle dans le déclenchement du syndrome, mais aucun facteur particulier n'a été identifié.

Comment expliquer les symptômes ?

L'inflammation des vaisseaux entraîne l'épaississement et la fragilisation de leurs parois. Par endroits, les vaisseaux sont rétrécis (sténoses), ou dilatés dans les segments contigus à un rétrécissement. Ces altérations mènent à un ralentissement du flux sanguin, empêchant parfois le sang de passer normalement et donc d'apporter aux tissus de l'oxygène et des nutriments en quantité suffisante. Les manifestations observées dans les différents organes sont le résultat de ce manque d'oxygène (ischémie) secondaire au rétrécissement des vaisseaux. Elles peuvent être temporaires ou définitives, si l'organe a souffert trop longtemps du manque d'oxygène.

De plus, le SCS est aussi caractérisé par l'invasion des différents organes par des globules blancs présents en nombre anormalement élevé. Ces globules blancs se rassemblent en amas (granulomes) et provoquent ainsi une réaction inflammatoire anormale.

Est-il contagieux ?

Le SCS n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

La liste des manifestations possibles au cours du SCS est importante, mais rappelons que chaque cas est unique, et que rares sont les malades qui cumulent tous les symptômes énumérés ci-dessous. Le SCS évolue classiquement en trois phases, mais les médecins préfèrent aujourd'hui parler de « formes » différentes. En effet, ces phases ne se succèdent pas chez tous les malades de manière claire : par exemple, certaines personnes présenteront d'emblée un mélange des trois formes ou d'emblée une vascularite, et d'autres n'auront jamais les symptômes de la vascularite.

Asthme et sinusite

Initialement, les personnes atteintes présentent généralement de l'asthme et des symptômes de type allergique (rhume des foins), deux affections « banales » souvent liées.

L'asthme, retrouvé chez tous les malades, correspond à une inflammation des poumons qui provoque une contraction des bronches (bronchospasme), et se traduit par des crises caractérisées par une difficulté ou une gêne lors de la respiration (dyspnée), accompagnées d'un « sifflement » à l'expiration. Au cours du SCS, l'asthme apparaît souvent tardivement (autour de 30-40 ans) chez des personnes qui n'en avaient pas souffert auparavant, ou s'aggrave brutalement chez des personnes déjà asthmatiques.

De manière générale, les personnes asthmatiques sont également sujettes à d'autres réactions allergiques. C'est le cas chez la plupart des personnes atteintes du SCS. L'asthme s'accompagne alors d'une « rhinite allergique », c'est-à-dire d'une inflammation du nez et des sinus avec éternuements, démangeaisons, écoulement nasal persistent (rhinorrhée). La sinusite se traduit par des douleurs au-dessus ou en dessous de l'œil, aggravées lorsque la tête est penchée en avant ou lors d'un effort.

Par ailleurs, les personnes atteintes développent souvent des polypes nasaux, qui sont des petites excroissances de muqueuse nasale (revêtement de la cavité nasale) « poussant » à l'intérieur du nez (et parfois des sinus). Ces polypes peuvent rendre la respiration difficile et affaiblir l'odorat.

Certains malades ne présenteront que ces symptômes (asthme, polypes nasaux et/ou rhinites) pendant plusieurs années (jusqu'à 10 ans), ce qui empêche généralement de diagnostiquer la maladie à ce stade. L'asthme a tendance à s'aggraver au fil du temps, nécessitant un traitement aux corticoïdes par inhalation (voir plus loin).

« Hyperéosinophilie »

Le SCS est également marqué par une hyperéosinophilie (ou éosinophilie), qui correspond à l'augmentation dans le sang d'une sorte de globules blancs appelés « éosinophiles ». Les globules blancs sont des cellules circulant dans le sang dont le rôle est de lutter contre les infections. Normalement, les globules blancs éosinophiles représentent moins de 5 % de la totalité des globules blancs. Au cours du SCS, le pourcentage d'éosinophiles peut atteindre 75 %.

Habituellement, l'éosinophilie est induite par les allergies répétées et on la retrouve, entre autres, chez beaucoup de personnes allergiques n'ayant pas le SCS.

Les globules blancs éosinophiles peuvent « infiltrer » différents tissus, c'est-à-dire sortir de la circulation sanguine et s'amasser notamment dans les poumons ou le système digestif (œsophage, estomac, intestins).

Pendant cette phase de la maladie, les personnes atteintes ressentent le plus souvent un malaise général avec une grande fatigue, de la fièvre, une perte d'appétit et de poids, et des sueurs nocturnes.

Les difficultés respiratoires (dyspnée) s'aggravent, accompagnées d'une toux permanente et une sensation de lourdeur dans la poitrine. Si l'appareil digestif est atteint, les malades peuvent souffrir de douleurs abdominales, de ballonnement, de nausées, ou encore de diarrhée. L'atteinte de l'œsophage (« tube » qui amène les aliments déglutis jusqu'à l'estomac) peut entraîner des difficultés à avaler (dysphagie). De manière générale, l'atteinte gastro-intestinale est responsable de difficultés d'alimentation (vomissements, diarrhées) et donc d'affaiblissement de l'organisme.

Cette « phase » peut durer des mois, parfois des années, avec une fluctuation de la sévérité des symptômes. Parfois, la seconde et la troisième phases (voir ci-dessous) surviennent simultanément.

Vascularite

La vascularite correspond à une inflammation des petits vaisseaux, pouvant atteindre tous les organes : poumons, cœur, système nerveux, yeux, muscles, peau…

Certains malades, chez qui le traitement est mis en place avec succès relativement tôt, ne connaîtront pas cette « troisième » phase.

Par ailleurs, si tous les organes peuvent en théorie être concernés, une même personne ne présentera pas systématiquement tous les symptômes décrits ci-dessous. Il existe une grande variabilité d'une personne à l'autre.

Généralement, l'asthme s'aggrave dans les semaines précédant l'apparition des symptômes de la vascularite. Les symptômes généraux au cours de cette phase de la maladie incluent fièvre et perte de poids. Les autres manifestations peuvent être les suivantes :

- *Atteinte cutanée*

Au cours du SCS, 40 à 70 % des malades présentent une atteinte de la peau. Fréquemment (30 à 50 % des cas), des petites taches piquetées rouges, ne disparaissant pas lorsqu'on appuie dessus, apparaissent surtout sur les jambes, et sont appelées « purpura ». Des petites boules (douloureuses ou non) se développent sous la peau (nodules) chez un tiers des malades.

Des lésions de la peau, ressemblant à des petites plaques en relief, de couleur rouge ou violacée, ou à des petites plaies (ulcères) semblables à une ampoule, apparaissent surtout sur les coudes, les doigts, le cuir chevelu et les avant-bras.

Plus rarement, un « *livedo reticularis* », qui est une coloration bleue-violacée de la peau en forme de mailles de filet, peut également apparaître sous l'action du froid ou d'une compression, essentiellement sur le tronc, les jambes et les avant-bras. Il est dû à la dilatation des veines. Chez quelques malades surviendra plutôt un « phénomène de Raynaud », qui correspond à un changement de coloration du bout des doigts ou des orteils, provoqué par le froid ou le stress, avec une pâleur initiale qui vire au bleu, puis au rouge intense, accompagné parfois d'une douleur intense.

- *Atteinte pulmonaire*

Lorsque les vaisseaux des poumons sont atteints, les malades souffrent le plus souvent d'une toux persistante, qui peut s'accompagner de crachats (expectorations) contenant du sang (hémoptysie).

Ce saignement traduit le passage de sang dans les bronches, et est lié à une réaction inflammatoire anormale. On parle parfois d'hémorragie alvéolaire.

Chez certains malades, l'enveloppe des poumons (la plèvre) est elle aussi touchée par l'inflammation. Il s'agit dans ces cas d'une pleurésie, dont le signe principal est une douleur thoracique parfois très violente, exacerbée par la toux et l'inspiration.

La radiographie pulmonaire (ou le scanner) montre la plupart du temps la présence d'anomalies et notamment de nodules (granulomes), sortes de petites boules opaques disséminées dans les poumons. D'autres anomalies, repérables à la radiographie par des zones opaques plus grandes et moins nettes (opacités ou infiltrats), peuvent également être visualisées chez 30 % des malades environ. Ces anomalies correspondent généralement à la présence des globules blancs éosinophiles amassés.

- *Atteinte cardiaque*

L'atteinte cardiaque est une des manifestations les plus sévères du SCS et concerne seulement une minorité de malades.

Il peut s'agir d'une inflammation de l'enveloppe du cœur, le péricarde (péricardite), entraînant une douleur thoracique qui augmente lors de l'inspiration, avec parfois des palpitations, lorsque la personne est couchée sur le dos.

Une inflammation des vaisseaux irriguant le cœur (les artères coronaires) est également

fréquente, se traduisant par des difficultés à respirer et la sensation d'oppression de la poitrine (angor ou angine de poitrine). Dans de très rares cas, cette inflammation peut entraîner une crise cardiaque (infarctus du myocarde).

La plupart du temps, les symptômes de l'atteinte cardiaque sont : un essoufflement aggravé par l'effort et des difficultés à respirer, des douleurs thoraciques, des anomalies du rythme cardiaque, et une augmentation de la pression sanguine (hypertension artérielle). Ces signes traduisent l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire l'incapacité du cœur à exercer normalement sa fonction de pompe.

- *Atteinte neurologique*

Le SCS peut également se manifester par des signes neurologiques chez plus de la moitié des patients.

L'atteinte des nerfs entraîne le plus souvent des troubles de la sensibilité tels que des sensations de fourmillement, « d'anesthésie » ou d'engourdissement des membres, une faiblesse dans les pieds ou les mains ou encore des douleurs de type « brûlures », surtout dans les jambes. On parle de « neuropathie périphérique » ou de mononévrite, ces sensations concernant le plus souvent un seul membre.

Dans certains cas, des paralysies surviennent, de manière temporaire. Malheureusement, certains malades ne récupèrent pas entièrement leur fonction motrice après ces paralysies, et des séquelles sensitives (notamment perte de sensibilité au toucher) peuvent également persister.

Par ailleurs, si les vaisseaux irriguant le cerveau sont sujets à l'inflammation, cela peut diminuer le flux de sang arrivant au cerveau, et entraîner entre autres des troubles intellectuels, comme des difficultés à se concentrer, une baisse de l'attention, des oublis fréquents, des troubles du langage… En fait, cette atteinte cérébrale concerne peu de malades (moins de 10 %), mais elle peut avoir des conséquences graves, comme une hémorragie cérébrale ou un « accident vasculaire cérébral », risquant de laisser des séquelles sensitives ou motrices (paralysie d'un côté du corps, difficultés à contrôler certains mouvements), des troubles du langage, de la lecture ou de l'écriture…

Certains malades souffrent également de maux de tête et d'épilepsie. Cette dernière se manifeste par des crises de convulsions, une perte de connaissance, des chutes, ou des « absences » (rupture de contact avec l'entourage et regard fixe pendant quelques secondes).

- *Atteinte gastro-intestinale*

Environ un tiers des personnes atteintes du SCS ont des manifestations gastro-intestinales souvent très invalidantes. Les « simples » douleurs abdominales concernent même la moitié des malades.

Les autres symptômes incluent nausées, vomissements ou diarrhées pouvant contenir du sang.

Dans de rares cas, l'intestin peut se perforer ou au contraire se boucher (occlusion intestinale). La perforation (trou dans le tube digestif) peut mettre la vie en danger, si elle n'est pas traitée à temps par une chirurgie appropriée.

- *Atteinte des muscles et des articulations*

Les douleurs aux muscles et aux articulations sont fréquentes dans le SCS. Certaines articulations (genoux notamment) peuvent être enflées, rouges et chaudes, traduisant une inflammation. La douleur articulaire (arthralgie) peut être très importante, mais elle n'en-

traîne pas de lésions, ni de déformations à long terme.

Les douleurs musculaires (myalgies) touchent plus de la moitié des malades mais régressent avec le traitement.

- *Atteinte rénale*

L'atteinte des reins ou leur inflammation (glomérulonéphrite) est rare au cours du SCS, mais elle est une complication potentiellement grave. Les principaux symptômes sont une hypertension artérielle, un changement de couleur de l'urine (ou une urine « mousseuse »), des nausées... Mais la plupart du temps, l'atteinte rénale n'est détectable que par des analyses d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant un excès de protéines dans les urines (protéinurie) ou la présence de sang en quantité microscopique, invisible à l'œil nu (hématurie microscopique).

Dès l'apparition des signes cliniques d'atteinte rénale, l'évolution est rapide et peut entraîner, en l'absence de traitement, la perte de la fonction rénale (insuffisance rénale), empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme. En effet, à l'état normal, les reins produisent l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès, et de façon générale tous les déchets dont l'organisme n'a pas besoin.

Quelle est son évolution ?

Aujourd'hui, le SCS reste une maladie pouvant avoir des conséquences graves et potentiellement mortelles, notamment en raison des problèmes cardiaques, mais aussi cérébraux, intestinaux (perforation), et des crises d'asthme sévères.

Cependant, si la maladie est découverte à un stade précoce, un traitement approprié permet d'obtenir une disparition des symptômes (rémission) plus ou moins longue chez 80 % des personnes atteintes. Cela étant, une ou plusieurs rechutes sont possibles, concernant environ un quart des personnes atteintes, et survenant souvent dans les deux ans qui suivent l'arrêt du traitement médicamenteux. Une « crise » peut également se produire après de nombreuses années de rémission. Habituellement, l'asthme, qui était présent avant la maladie, persiste après la guérison de la vascularite.

De plus, les séquelles sont assez fréquentes, et plus ou moins invalidantes. Des séquelles neurologiques sont possibles (voir « atteinte neurologique »), et les problèmes cardiaques ou rénaux (insuffisance rénale) peuvent persister.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Le diagnostic du SCS n'est pas facile à faire car la maladie se manifeste par des symptômes variés et peu spécifiques, du moins au début. Le diagnostic est évoqué par les médecins devant l'apparition ou l'aggravation d'un asthme, associée à divers symptômes : troubles sensitifs dans les mains et les pieds, sinusite, toux persistante, éruption cutanée, problèmes gastro-intestinaux ou cardiaques...

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ?

Divers examens permettent de confirmer le diagnostic ou d'évaluer l'ampleur de la maladie,

dont, entre autres, des analyses de sang, des radiographies et des biopsies (prélèvements d'un petit échantillon de tissu atteint).

Analyses de sang

Les analyses de sang vont permettre de donner beaucoup d'informations aidant à faire le diagnostic ou à écarter des maladies ressemblantes.

Tout d'abord, elles vont mettre en évidence l'hyperéosinophilie, indispensable au diagnostic, en révélant un nombre extrêmement élevé de globules blancs de type éosinophile.

La présence de l'inflammation (syndrome inflammatoire) se traduit également par une nette augmentation de la vitesse de sédimentation. La vitesse de sédimentation est la vitesse à laquelle sédimentent (tombent librement) les éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Elle est augmentée chez 80 % des malades.

Par ailleurs, on a vu que le SCS était vraisemblablement une maladie auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps (anticorps agressifs vis-à-vis de l'organisme lui-même). Les analyses sanguines permettent de rechercher ces auto-anticorps, et plus précisément des anticorps appelés pANCA. Ces auto-anticorps sont dirigés contre certains globules blancs et sont assez révélateurs du SCS (mais ils peuvent exister également dans d'autres vascularites). Ils sont présents dans environ 35 à 40 % des cas.

Biopsies

Une ou plusieurs biopsies peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic. La biopsie est un petit prélèvement de tissu atteint par l'inflammation. Il peut s'agir d'un échantillon de peau, de muscle, de rein ou de poumon.

L'examen au microscope permettra de révéler la présence d'une inflammation caractéristique des petits vaisseaux sanguins, et/ou d'éosinophiles en dehors des vaisseaux (l'un des critères diagnostiques). Quant à la biopsie rénale, elle permet de déceler la présence d'une inflammation (glomérulonéphrite).

Imagerie médicale

Une radiographie ou un scanner des poumons et des sinus peuvent être utiles au diagnostic, en révélant la présence d'infiltrats pulmonaires et d'épaississement de la paroi des sinus dû à l'inflammation.

Enfin, une échocardiographie (échographie du cœur) ou une IRM (image par résonance magnétique) peuvent être utiles au diagnostic pour visualiser le cœur et ses vaisseaux.

Analyses d'urine

Les analyse d'urine permettent de déceler l'éventuelle présence de protéines ou de sang, traduisant l'inflammation des reins (glomérulonéphrite).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Lorsque tous les éléments caractéristiques du SCS ne sont pas présents, il est possible que la maladie soit confondue avec d'autres affections proches, et notamment avec d'autres vascularites (inflammation des vaisseaux), comme la granulomatose de Wegener, la périartérite noueuse, la maladie de Takayasu ou la polyangéite microscopique, autant d'affections très similaires. L'hyperéosinophilie peut quant à elle, évoquer une infection parasitaire, un syndrome hyperéosinophilique, une hypersensibilité à un médicament ou encore une pneumonie chronique à éosinophiles. Enfin, les signes pulmonaires (toux, expectoration de

sang, difficultés à respirer) peuvent quant à eux, évoquer un cancer des voies respiratoires ou des poumons, ou une tuberculose.

La combinaison des différents signes cliniques doit permettre de faire la distinction entre le SCS et ces affections.

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, on ne peut pas dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Il est possible que certains gènes prédisposent au SCS, c'est-à-dire que les personnes possédant ces gènes soient plus susceptibles que les autres de développer la maladie. Cependant, ce syndrome ne se transmet pas directement des parents aux enfants. Ce n'est donc pas une maladie héréditaire à proprement parler.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour le syndrome de Churg et Strauss ?

Plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de calmer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications.

Le traitement classique repose sur une corticothérapie (traitement à base de corticoïdes), qui est parfois suffisante.

Corticoïdes

Les corticoïdes (ou corticostéroïdes), dont la prednisone et la prednisolone, sont des anti-inflammatoires qui permettent de contrôler la maladie rapidement. Ils sont très efficaces dans le SCS, surtout au début de la maladie, avant l'apparition des symptômes liés à la vascularite, mais sont utiles à tous les stades de la maladie.

Dans les cas sévères, lorsque la vascularite est particulièrement dangereuse, une administration intraveineuse de corticoïdes en perfusion d'une heure est réalisée lors des premiers jours du traitement (« bolus » de méthylprednisolone). Une ou plusieurs perfusions suffisent pour obtenir une diminution rapide de l'asthme et des autres symptômes ainsi que de l'hyperéosinophilie.

Chez les personnes chez qui la maladie n'est pas trop sévère, la corticothérapie permet d'obtenir une rémission complète.

Dans la mesure du possible, la dose de corticoïdes sera diminuée au fur et à mesure une fois que l'amélioration de l'état général aura été obtenue. Ces médicaments entraînant des effets secondaires non négligeables, il est important d'essayer de limiter les doses.

Cependant, il est souvent impossible de cesser complètement le traitement par corticoïdes car l'asthme a tendance à persister voire à s'aggraver après l'arrêt. Une corticothérapie à faible dose (prise parfois par inhalation) est donc généralement maintenue.

Immunosuppresseurs

Chez certains malades, le traitement par corticoïdes ne suffit malheureusement pas. Dans ces cas, la prise d'un immunosuppresseur est nécessaire.

- *Cyclophosphamide*

Le cyclophosphamide est l'immunosuppresseur le plus employé dans le SCS. Il permet de soulager l'inflammation en modulant le système immunitaire déréglé. Ce médicament est le plus souvent administré par voie intraveineuse (en perfusions régulières toutes les deux semaines, au début, puis toutes les trois ou quatre semaines en fonction de la sévérité de l'atteinte initiale). En cas d'inefficacité de ce mode d'administration, le cyclophosphamide peut éventuellement être pris par voie orale une fois par jour. En association à la corticothérapie, le cyclophosphamide permet l'obtention d'une rémission complète dans la majorité des cas (sachant que des rechutes restent probables).

- *Méthotrexate et azathioprine*

Lorsque la maladie est stabilisée (après 3 à 6 mois, habituellement) le cyclophosphamide doit être remplacé par d'autres immunosuppresseurs d'usage courant, et notamment le méthotrexate et l'azathioprine, dans le but de maintenir la rémission. Ces immunosuppresseurs peuvent aussi être associés aux corticoïdes dans les formes peu sévères qui ne justifient pas les perfusions de cyclophosphamide.

Lorsque la rémission paraît stable, la dose est graduellement réduite avant l'arrêt complet du traitement.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Chez les personnes qui ne supportent pas bien les traitements cités ci-dessus ou pour qui la corticothérapie en association avec un immunosuppresseur n'est pas efficace, d'autres médicaments peuvent être proposés, en particulier les « modificateurs de la réponse biologique ». Ces nouveaux médicaments sont issus de la « biothérapie » : ce sont des copies de substances biologiques naturellement produites par l'organisme, que l'on améliore, modifie ou détourne de leur rôle habituel. Par exemple, les immunoglobulines par voie intraveineuse peuvent être proposées aux malades sujets à des rechutes.

D'autres médicaments, ayant donné des résultats prometteurs dans le traitement des maladies inflammatoires, sont à l'étude pour le SCS, notamment l'infliximab et le rituximab.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Avant l'utilisation du cyclophosphamide en association avec les corticoïdes, le SCS était une maladie incurable et la plupart du temps fatale.

Grâce aux traitements actuels, les symptômes régressent rapidement, les fonctions cardiaque et rénale, si elles sont altérées, s'améliorent peu à peu, et les douleurs ou engourdissements liés à l'atteinte neurologique disparaissent progressivement. En revanche, il peut être nécessaire de suivre le traitement pendant un ou deux ans, voire plus, pour être sûr que la rémission est vraiment stable. Toutefois, tous les malades ne répondent pas de la même manière aux médicaments, et des rechutes sont possibles. Dans ces cas-là, il faut reprendre le traitement d'attaque, parfois à des doses plus élevées que lors des précédentes « crises ».

Quels sont les risques des traitements ?

Les médicaments utilisés dans le SCS sont des produits puissants qui peuvent entraîner certains effets secondaires. Il est toutefois important de noter que le médecin évalue toujours les bénéfices du traitement par rapport aux risques, de sorte à limiter au maximum les effets indésirables. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix. Il ne faut jamais arrêter brutalement un traitement sans avis médical.

L'administration prolongée de corticoïdes est responsable d'effets indésirables chez beaucoup de malades, dont une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une ostéoporose (déminéralisation des os), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et vont commencer à s'estomper quand les doses diminuent. Un apport de calcium est souvent conseillé pour limiter l'ostéoporose.

Le cyclophosphamide est très efficace, mais c'est un médicament qui agit en supprimant ou atténuant les défenses immunitaires (« immunosuppresseur »). Le cyclophosphamide augmente donc le risque d'infection et peut entraîner entre autres effets secondaires une diminution du nombre de globules rouges ou blancs, des saignements de la vessie (cystite hémorragique), une chute de cheveux (réversible), des nausées, une disparition des règles… Lorsqu'il est prescrit sur de longues durées (ce qui n'est plus le cas aujourd'hui, sauf exception), il peut parfois entraîner des cancers de la vessie et une stérilité. Il n'est pas toujours bien supporté par tous les malades. Des antibiotiques (triméthoprime et sulfaméthoxazole) sont souvent recommandés en association avec le cyclophosphamide pour prévenir le risque d'infection pulmonaire.

L'azathioprine et le méthotrexate peuvent également augmenter le risque d'infection, donner des nausées, entraîner la formation de lésions et d'ulcères dans la bouche…

Dans tous les cas, quel que soit le traitement choisi par le médecin, tous les malades font l'objet d'un suivi médical étroit avec analyses de sang régulières, visant à évaluer la réponse au traitement et à déceler les éventuels effets secondaires.

Quelles sont les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Ces médicaments prescrits sur une longue durée doivent être pris régulièrement (quotidiennement pour certains) et être accompagnés d'un suivi médical qui peut paraître contraignant. Par ailleurs, ils peuvent induire des modifications physiques comme une perte de cheveux, ou psychiques comme des changements d'humeur ou de comportement. Par ailleurs, afin de contrer la prise de poids rapide due aux corticoïdes, il est nécessaire de suivre un régime pauvre en sucres rapides et en sels (à cause de la rétention d'eau), et ce pendant toute la durée du traitement.

Cela étant, grâce au traitement, l'amélioration de l'état général est telle que la plupart des malades supportent ces contraintes sans trop de problèmes.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Dans la majorité des cas, lorsque la maladie est prise en charge à temps, les effets spectaculaires du traitement rassurent le malade. Cependant, chacun réagit différemment face

à la maladie, et le SCS s'accompagne souvent de signes de détresse psychologique et de dépression. Le traitement, long et générateur d'effets indésirables, peut être mal vécu et être source d'anxiété.

Pour que la thérapie soit la plus efficace possible, les personnes atteintes doivent participer activement à leur traitement, établir des liens étroits avec leurs médecins, et éventuellement, si le besoin se fait sentir, bénéficier d'un soutien psychologique.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Un des risques majeurs liés à la maladie mais aussi aux médicaments est la grande vulnérabilité aux infections. Ainsi, les symptômes évoquant une infection (fièvre, toux, douleurs, « rhume ») ne doivent pas être négligés et doivent rapidement faire l'objet d'une consultation médicale.

Par ailleurs, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer, car le tabac risque d'accentuer les troubles vasculaires. Certains médicaments, comme le méthotrexate, imposent un arrêt de la consommation d'alcool. Il est également impératif d'être vigilant au sujet des vaccins (et de tout médicament en général) : il faut systématiquement en discuter avec son médecin car la plupart des vaccins sont déconseillés aux personnes atteintes de SCS.

Enfin, des exercices réguliers et un régime équilibré sont indispensables pour renforcer l'organisme, ne pas être en surpoids et maintenir sa mobilité (surtout pour les personnes ayant des troubles neurologiques dus à la maladie).

Comment se faire suivre ?

La prise en charge du SCS se fait dans des services hospitaliers de médecine interne et de pneumologie spécialisés dans les vascularites.

Dès que le diagnostic est posé, le traitement est mis en place. Un suivi attentif sera instauré, pour vérifier que les symptômes régressent, mais aussi pour s'assurer que le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de rechute. Même après une rémission, il faut consulter régulièrement son médecin.

Il est important de surveiller le syndrome inflammatoire (voir page 7) et l'apparition d'éventuelles complications dues au traitement par des prises de sang régulières. De même, le dosage des pANCA se fera systématiquement car leur persistance pourrait être associée à un risque plus élevé de rechute.

En outre, une radiographie ou un scanner des poumons sera probablement réalisée régulièrement afin de s'assurer qu'il n'y a pas de rechute (apparition d'infiltrats).

L'atteinte des reins est rare au cours du SCS, mais comme elle est potentiellement dangereuse, il est important, à l'aide d'analyses d'urine régulières, de s'assurer qu'une glomérulonéphrite n'apparaît pas.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses. Par ailleurs, si une opération doit être envisagée, il est impératif de faire part du diagnostic à l'équipe soignante, car l'anesthésie peut s'avérer délicate chez les personnes atteintes de SCS.

Peut-on prévenir cette maladie ?

A l'heure actuelle, il n'existe aucune prévention possible du SCS.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire ou sportive ?

Les conséquences du SCS sur la vie quotidienne varient considérablement d'un malade à l'autre. Certaines personnes n'auront jamais de vascularite grave, et leur qualité de vie sera surtout conditionnée par la sévérité de l'asthme, qui peut obliger à limiter les activités sportives par exemple.

D'autres malades, en revanche, souffriront de problèmes divers : sinusites douloureuses, éruptions cutanées, problèmes pulmonaires, cardiaques, nerveux et/ou gastro-intestinaux graves et invalidants. Le traitement lui-même, malgré son efficacité, peut également être une contrainte considérable en raison des nombreux effets secondaires.

Cependant, le SCS, s'il reste une affection sévère, est désormais traité avec succès chez une majorité de personnes qui bénéficient après rémission d'une très bonne qualité de vie.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur le SCS, et de manière générale sur les vascularites, porte sur une meilleure compréhension des mécanismes en cause dans la maladie, et sur l'amélioration constante des traitements, notamment dans le but d'en limiter les effets indésirables.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux vascularites. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Loïc Guillevin - Docteur Christian Pagnoux

Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques
Hôpital Cochin, Paris

Professeur Eric Hachulla

Centre de référence des atteintes vasculaires de la sclérodermie
Hôpital Claude Huriez - Lille

Wegener Info et vascularites

Le syndrome de Coffin-Lowry

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Coffin-Lowry. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Coffin-Lowry ?

Le syndrome de Coffin-Lowry est une affection génétique atteignant plus fréquemment les garçons et se manifestant par une déficience intellectuelle, une petite taille, des déformations squelettiques, des traits particuliers du visage et des mains ayant une forme caractéristique. La plupart des manifestations du syndrome ne sont pas présentes à la naissance et apparaissent progressivement au cours des premières années de la vie. Ce syndrome a été décrit en 1966 par le Dr Coffin et en 1971 par le Dr Lowry. Le gène responsable *RSK2* a été identifié en 1996, par une équipe française.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence à la naissance (nombre d'enfants naissant avec l'affection dans une population donnée, à un moment donné) est assez mal connue mais peut vraisemblablement être estimée à 1 sur 50 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette affection est habituellement découverte dans l'enfance. Les manifestations deviennent de plus en plus évocatrices avec l'âge. L'affection est beaucoup plus sévère chez les garçons que chez les filles. Les personnes atteintes sont de toute origine géographique.

A quoi est-elle due ?

Ce syndrome est d'origine génétique. Le gène responsable est *RPS6KA3* (*RSK2*). Il est localisé sur le chromosome X. Il contrôle la production d'une protéine dont la perte de fonction, liée aux anomalies (mutations) du gène, entraîne des répercussions sur les cellules de nombreux tissus, aboutissant aux manifestations du syndrome de Coffin-Lowry. Les mutations pouvant toucher le gène *RSK2* sont très nombreuses (plus de 120 mutations ont

été décrites) et variables d'une famille à l'autre (pratiquement une mutation différente par famille). Ces anomalies sont identifiées par des analyses de biologie moléculaire spécialisées, elles ne sont pas visibles sur le caryotype (analyse des chromosomes). On n'arrive pas actuellement à mettre en évidence une mutation du gène *RSK2* chez toutes les personnes ayant des manifestations évocatrices de syndrome de Coffin-Lowry, soit parce que certaines anomalies de ce gène sont difficiles à détecter, soit parce que d'autres gènes sont peut-être responsables de ce syndrome.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Comme il a été dit, les manifestations cliniques sont beaucoup plus sévères chez le garçon que chez la fille. Par ailleurs, ces manifestations s'installent progressivement au cours de la vie : les nouveaux-nés et les nourrissons, même ceux de sexe masculin, ont donc très peu de signes.

Manifestations cliniques chez les personnes de sexe masculin

- Le développement psychomoteur est retardé avec une hypotonie (bébé mou) et une hyperélasticité des articulations dans la première année, puis un retard des acquisitions motrices avec une marche tardive, en moyenne vers trois ans.

- Les traits du visage chez les adultes sont particuliers avec des yeux écartés (hypertélorisme), inclinés vers le bas et en dehors (inclinaison antimongoloïde des fentes palpébrales), une grande bouche avec des lèvres épaisses et retroussées, une langue ayant tendance à sortir, des dents écartées et irrégulières, un nez avec une extrémité renflée (nez bulbeux), des oreilles proéminentes et basses. A la naissance, le visage est sans particularité. Les modifications apparaissent progressivement au cours de la seconde année de vie.

- La déficience intellectuelle est souvent importante mais avec de grandes variations d'une personne à l'autre, le quotient intellectuel pouvant varier de 15 à 60. Le langage est toujours perturbé mais à des degrés variables. Malgré des capacités verbales limitées, les aptitudes à la communication sont assez bonnes. Il ne semble pas exister de dégradation intellectuelle avec l'âge. Le comportement est plutôt souriant, amical et paisible durant toute la vie, sans que ce soit toujours le cas.

- La taille est souvent diminuée. La croissance durant la vie intra-utérine est normale et les mensurations à la naissance sont habituellement dans la norme. La petite taille se constitue durant les premiers mois de vie et persiste à l'âge adulte.

- Des anomalies squelettiques avec des mains larges et des doigts effilés à leur extrémité, une limitation de l'extension des coudes, des déformations vertébrales d'apparition progressive pouvant aboutir à une déviation de la colonne (cypho-scoliose) grave entre 10 et 20 ans, et des déformations thoraciques avec un thorax proéminent en carène (*pectus carinatum*) ou au contraire déprimé (*pectus excavatum*). Les pieds plats, très fréquents, sont à surveiller. Ces anomalies squelettiques s'aggravent progressivement et peuvent nécessiter des interventions chirurgicales à l'âge adulte. En outre, l'ostéoporose est fréquente.

- Moins fréquemment, on peut constater un mauvais fonctionnement du cœur lié à des anomalies des valves cardiaques (clapets qui empêchent le sang de revenir en arrière) ou à une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie). Des crises convulsives peuvent

survenir chez un tiers des malades, nécessitant parfois un traitement antiépileptique. Une surdité d'intensité variable est retrouvée chez un tiers des patients. Elle peut apparaître chez le nourrisson mais aussi chez le grand enfant, toucher une seule ou les deux oreilles. Le retard de langage, habituel dans ce syndrome, justifie un examen systématique de l'audition, avant de l'attribuer à la déficience intellectuelle. Certaines formes de surdité sont très améliorées par l'appareillage (prothèses auditives).

On peut aussi observer chez certains patients (15 à 25 %) des chutes brutales par diminution du tonus musculaire. Ces crises ne sont pas d'origine épileptique. Elles sont généralement déclenchées par un bruit ou un accès d'excitation et leur sévérité peut augmenter avec l'âge.

- Enfin, il existe des cas où il y a très peu de signes en dehors du déficit intellectuel.

Manifestations cliniques chez les personnes de sexe féminin

Les manifestations cliniques du syndrome de Coffin-Lowry sont beaucoup plus variables chez la femme que chez l'homme et surtout constamment moins graves. Lorsque ces manifestations sont présentes, il s'agit le plus souvent de modifications mineures des traits du visage et d'anomalies caractéristiques des doigts. Les anomalies squelettiques sont habituellement absentes en dehors de la petite taille. Les capacités intellectuelles sont normales ou modérément diminuées. Certaines femmes atteintes ont eu dans l'enfance des difficultés d'apprentissage scolaire. Les troubles psychiatriques seraient un peu plus fréquents chez les femmes porteuses de l'anomalie génétique que dans la population générale.

Quelle est son évolution ?

L'évolution du syndrome se fait vers l'aggravation progressive des anomalies squelettiques, en particulier de la cypho-scoliose. Certains garçons peuvent, à la longue, avoir des difficultés à se déplacer et présenter des complications respiratoires.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de syndrome de Coffin-Lowry ? En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic de la maladie repose avant tout sur les manifestations cliniques. Chez les personnes adultes de sexe masculin, ces manifestations sont assez caractéristiques pour permettre à un médecin généticien connaissant le syndrome de faire le diagnostic. Cependant, dans certains cas, la maladie prend une forme moins caractéristique et le diagnostic peut être plus difficile. Il en est de même chez l'enfant où tous les signes ne sont pas encore présents. Pour les cas où il y a peu de signes en dehors du déficit intellectuel, le diagnostic est difficile.

Les radiographies osseuses peuvent apporter des éléments en mettant en évidence des anomalies au niveau des vertèbres, des sinus et des doigts.

Enfin, dans les situations où le diagnostic est hésitant, la mise en évidence de l'anomalie génétique, lorsqu'elle est possible, est particulièrement intéressante et permet de confirmer ce diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

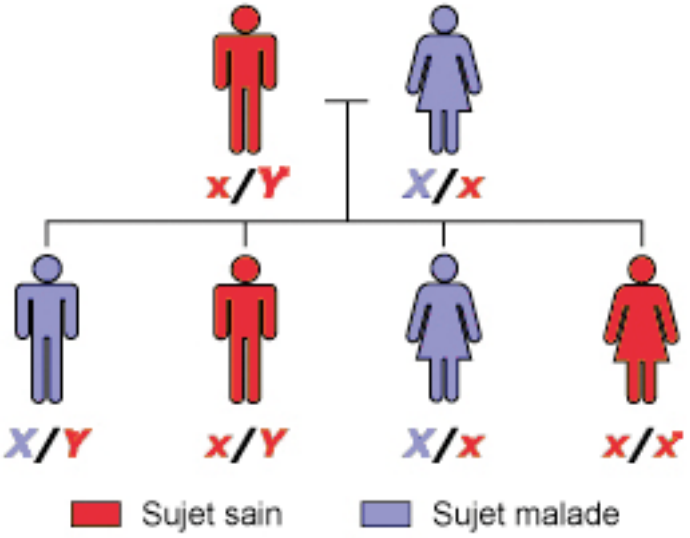
Dans les cas peu typiques, le syndrome de Coffin-Lowry peut ressembler à d'autres affections également responsables de déficience intellectuelle comme le syndrome ATR-X ou alpha-thalassémie avec retard mental, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Sotos ou encore le syndrome de Williams. Des anomalies chromosomiques variées peuvent avoir des conséquences qui ressemblent beaucoup au syndrome de Coffin-Lowry. L'expertise médicale génétique en particulier est fondamentale pour faire les examens diagnostiques appropriés et au moindre doute réaliser des analyses plus poussées.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Coffin-Lowry est une maladie semi-dominante liée au chromosome X, ce qui signifie que les personnes de sexe masculin sont plus sévèrement atteintes. La femme porteuse d'un gène altéré situé sur un de ses deux chromosomes X a des manifestations plus modérées de la maladie ; le gène non altéré situé sur le second chromosome X vient compenser le défaut du gène situé sur l'autre chromosome. En revanche, un enfant de sexe masculin qui a ce même défaut sur le seul chromosome X qu'il possède (et qu'il a hérité de sa mère) développera la maladie de façon plus importante.

Une femme porteuse du gène muté pourra donner naissance une fois sur deux à un enfant (garçon ou fille) atteint, les garçons ayant une forme plus sévère que les filles. Les garçons atteints n'acquièrent pas, le plus souvent, la maturation nécessaire pour avoir une descendance. S'ils en avaient une, ils transmettraient l'anomalie à tous leurs enfants.



Transmission liée à l'X
A chaque grossesse, le risque :
- qu'un garçon soit malade est de 50 %
- qu'une fille soit malade est de 50 %. Les filles sont moins sévèrement atteintes que les garçons.
(Orphaschool. Transmission des maladies génétiques. http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Transmission.html)

Dans 60 % des cas environ, la mutation est nouvellement apparue chez l'enfant atteint

(néomutation), et n'est pas retrouvée chez sa mère.

Dans les cas où aucune mutation n'est retrouvée chez la mère, le risque que celle-ci donne naissance à un autre enfant atteint est très faible mais pas nul, car un mosaïcisme germinal est possible dans certaines familles. Dans ces situations, la mère n'est pas porteuse de l'anomalie génétique dans toutes ses cellules mais uniquement dans certaines de ses cellules reproductrices (ovocytes). Les ovaires possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas : c'est ce qu'on appelle une mosaïque ou mosaïcisme. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial et de mutation retrouvée chez la mère dans les examens sanguins était en faveur d'une anomalie accidentelle.

Dans tous les cas, il est conseillé de consulter un médecin généticien pour une évaluation précise du risque.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est possible dans certains cas. Il est réalisable par analyse génétique (biologie moléculaire) s'il y a déjà eu un cas dans la famille et que l'anomalie du gène a pu être mise en évidence chez la personne atteinte. On recherchera l'anomalie génétique sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste, tissu embryonnaire à l'origine du placenta, qui proviennent uniquement du foetus) après biopsie de trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée (absence des règles) ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus) à 16 semaines d'aménorrhée. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, dont il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Par ailleurs, au cours de ce diagnostic prénatal, le couple devra être accompagné sur le plan psychologique, particulièrement si une interruption de grossesse est envisagée.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Pour les parents d'une personne atteinte

- Si la personne malade est le premier cas de la famille (70 à 80 % des cas), la mère pourra être examinée par les médecins à la recherche de manifestations cliniques mineures comme des traits du visage un peu particuliers et/ou des doigts caractéristiques. En revanche, le père d'un enfant de sexe masculin atteint ne peut pas être lui-même atteint ni être porteur de la mutation car il a transmis à son fils son chromosome Y et non son chromosome X.

- Dans une famille où plusieurs personnes sont atteintes (20 à 30 % des cas), la mère d'un garçon touché est obligatoirement porteuse de la mutation, parfois en mosaïque.

- Enfin, si l'anomalie génétique a été mise en évidence chez la personne atteinte il est justifié de la rechercher chez sa mère pour préciser le risque de récidive et le risque pour d'autres membres de la famille (sœur et tantes maternelles de la mère).

Pour les frères et sœurs d'une personne atteinte

Le risque pour les frères et soeurs d'être atteints du syndrome dépend du statut de la mère :

Si la mère est porteuse de la mutation, leur risque est de 50 % (1 sur 2). Les garçons atteints auront une forme importante alors que l'atteinte des filles sera variable.

Si la mère n'est pas porteuse de la mutation, tout risque pour les frères et sœurs ne peut être éliminé à cause de la possibilité de mosaïque germinale, mais ce risque est faible (1 %).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour Le syndrome de Coffin-Lowry ?

Non, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique du syndrome de Coffin-Lowry. Cependant, divers traitements symptomatiques peuvent être mis en place pour améliorer les manifestations de la maladie et traiter les éventuelles complications cliniques associées au syndrome, comme la surdité, les crises épileptiques, les problèmes orthopédiques...

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

La prise en charge médico-éducative pluridisciplinaire précoce est indispensable afin de permettre à la personne atteinte d'utiliser au mieux ses possibilités. Elle repose sur les différentes rééducations : kinésithérapie, psychomotricité débutée souvent dans la deuxième année pour stimuler les acquisitions posturales et le schéma corporel. L'orthophonie est utile pour favoriser le langage oral, mais peut aussi être bénéfique plus tôt pour travailler la motricité de la bouche et de la langue. Des mesures éducatives adaptées aux capacités de l'enfant seront proposées et réévaluées régulièrement avec les parents.

La surdité doit être dépistée régulièrement, même à l'âge adulte, et traitée le plus tôt possible.

Une surveillance cardiaque est conseillée.

Les déformations de la colonne vertébrale nécessitent un traitement orthopédique (corset), voire un traitement chirurgical. Les pieds plats sont parfois à traiter par semelles orthopédiques.

Des soins dentaires réguliers sont indispensables, avec un stomatologue ou un dentiste habitué aux enfants porteurs de handicap.

Certains médicaments comme la lamotrigine ou les benzodiazépines (clobazam, clonazepam) diminuent les chutes brutales qui sont cependant souvent difficiles à maîtriser. Le recours à un fauteuil roulant est parfois nécessaire afin de diminuer le risque de blessure lors de ces chutes.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, à la fois pour les personnes atteintes et leur entourage. En effet, la vie avec un enfant ayant des difficultés intellectuelles pose souvent de nombreuses difficultés aussi bien aux parents qu'aux frères et soeurs.

De même, un accompagnement psychologique des parents est nécessaire au moment du diagnostic prénatal.

Comment se faire suivre ?

Le diagnostic est fait le plus souvent par un médecin généticien ou un neuro-pédiatre. Le suivi pourra être assuré par un neuro-pédiatre puis un neurologue. Un médecin oto-rhino-

laryngologiste, un cardiologue et un orthopédiste peuvent être amenés à intervenir en fonction des manifestations cliniques.

La consultation d'un médecin généticien est indispensable pour établir les risques de transmission à d'autres enfants et discuter des possibilités éventuelles de diagnostic prénatal avant toute grossesse.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de Coffin-Lowry est, chez les garçons qui en sont atteints, à l'origine d'un handicap assez lourd sur le plan intellectuel et à un moindre degré sur le plan moteur. A ce titre, la maladie retentit profondément sur la vie du malade et sur celle de sa famille. Une intégration scolaire en milieu normal est souvent impossible sauf à l'école maternelle. Cette intégration, si elle est bien conduite, peut favoriser le développement cognitif et social des enfants. A partir de l'âge de 6 ans, la prise en charge dans un établissement type institut médico-éducatif devient souvent nécessaire car l'accueil à l'école primaire n'est pas possible pour ces jeunes garçons qui, en général, ne peuvent pas acquérir ni la lecture ni l'écriture. A l'âge adulte, l'autonomie est très limitée et les personnes devront être accueillies dans des structures spécialisées. Quant aux filles atteintes, l'affection étant de sévérité très variable, la prise en charge est à adapter au cas par cas. Les moins atteintes pourront avoir une vie tout à fait normale alors que d'autres auront besoin de structures spécialisées.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches sur le plan génétique se poursuivent, notamment pour mettre en évidence de nouvelles mutations et aussi pour rechercher d'autres gènes pouvant être responsables du syndrome. Des recherches sont aussi faites pour voir s'il existe des liens entre le type d'anomalie génétique et les différentes manifestations cliniques.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées aux déficits intellectuels. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Coffin-Lowry peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les adultes ont

la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la MDPH. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Vincent Des Portes
Centre de référence des déficiences mentales liées au chromosome X et du syndrome de l'X fragile
Service de neurologie pédiatrique
Hôpital Debrousse, Lyon

Docteur André Hanauer
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire,
Illkirch

Docteur Renaud Touraine
Service de génétique
CHU, Saint-Etienne

Association Xtraordinnaire

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

Le syndrome de Cushing

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Cushing. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Cushing?

On parle de « syndrome de Cushing » lorsqu'un patient présente un ensemble de manifestations cliniques (symptômes et/ou signes) qui sont apparues parce que son organisme a été soumis à un excès durable d'hormones à action « glucocorticoïde ». La manifestation la plus visible est l'apparition d'une obésité de la partie supérieure du corps et un aspect bouffi du visage.

Il y a deux types d'hormone à action « glucocorticoïde » :

- une hormone naturelle, sécrétée par nos deux surrénales : le cortisol.

- des hormones synthétiques (fabriquées chimiquement par les compagnies pharmaceutiques), administrées dans de multiples maladies (rhumatismes, asthme, ...) pour leur effet anti-inflammatoire. On les appelle souvent des « corticoïdes de synthèse », telle la Prednisone, ... et beaucoup d'autres.

Lorsque le cortisol est sécrété en excès par une ou deux surrénales, on parlera de syndrome de Cushing endogène.

L'administration prolongée de fortes doses de « corticoïdes de synthèse » peut entraîner un syndrome de Cushing exogène ou iatrogène (provoqué par le traitement).

Combien de personnes sont atteintes du syndrome de Cushing ?

En dehors du syndrome de Cushing iatrogène, le syndrome de Cushing est une maladie rare. Son incidence (nombre de nouveaux cas par an dans une population donnée) est de l'ordre de 1 nouveau cas par million d'habitants et par an.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Cushing est présent partout en France et dans le monde. La femme est plus

souvent touchée que l'homme par la maladie de Cushing mais cette prédominance féminine disparaît pour les autres causes du syndrome de Cushing.

A quoi est dû le syndrome de Cushing ?

Il y a plusieurs causes au syndrome de Cushing.

Les corticoïdes de synthèse sont une cause très fréquente, mais en quelque sorte prévisible, voire attendue, de syndrome de Cushing (cause iatrogène).

Il y a aussi plusieurs circonstances pathologiques qui peuvent survenir spontanément et être à l'origine d'une sécrétion excessive de cortisol, par une ou deux surrénales, et donc entraîner un syndrome de Cushing endogène (c'est le seul dont nous parlerons dorénavant) :

- la sécrétion du cortisol est normalement contrôlée par une autre hormone, l'ACTH (Adreno Cortico-Tropic Hormone ou hormone corticotrope), en provenance de l'hypophyse d'où elle est sécrétée par des cellules spécialisées : les cellules corticotropes. L'hypophyse est une glande endocrine située sous le cerveau et régulant différentes fonctions hormonales (figure 1).

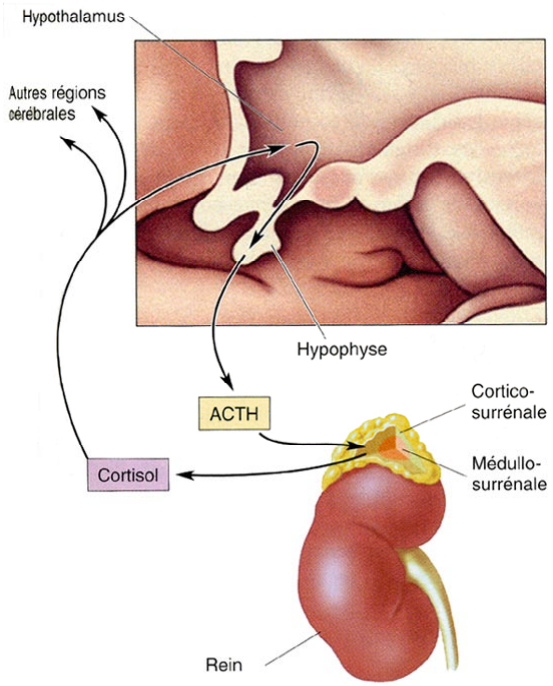


Figure 1 : La régulation de la sécrétion de cortisol (surrénales) par l'ACTH (hypophyse). Lorsque la production de cortisol par les surrénales diminue, cela provoque une augmentation d'ACTH qui stimule les surrénales afin de rétablir un niveau de cortisol normal. Inversement, lorsque celui-ci augmente, la production d'ACTH baisse : la production de cortisol par les surrénales reste adaptée aux besoins (www.med.univ-angers.fr)

- il arrive qu'un adénome (petite tumeur bénigne) se développe dans l'hypophyse à partir de ces cellules (adénome corticotrope). L'ACTH est alors sécrétée en excès, entraînant – automatiquement – une hypersécrétion parallèle de cortisol par les deux surrénales (figure 2) qui deviennent elles-mêmes hypertrophiées (ou hyperplasiques). C'est la première cause qui a été découverte par un neurochirurgien américain nommé Harvey Cushing, au début du siècle dernier. On a donc donné à cette cause particulière qui est, on le sait aujourd'hui, la plus fréquente, le nom de maladie de Cushing.

- il arrive que des tumeurs, en dehors de l'hypophyse, se mettent à sécréter de l'ACTH. En conséquence directe, les deux surrénales vont sécréter un excès de cortisol. Le plus souvent il s'agit de tumeurs retrouvées dans le poumon, qui peuvent être bénignes ou malignes. Cette situation correspond à ce qu'on appelle le syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH (ou syndrome de Cushing paranéoplasique).

- Enfin, des tumeurs de la surrénale peuvent se développer spontanément et sécréter un excès de cortisol. Ces tumeurs sont le plus souvent unilatérales, et bénignes (adénomes). Certaines sont malignes (corticosurrénalomes).

Les deux dernières causes (sécrétion ectopique d'ACTH et tumeurs surrénaliennes) ont été décrites plus tard. On ne leur a pas donné de nom propre… Cette nomenclature, un peu malheureuse, est souvent une source de confusion : retenons, très simplement, que la « maladie de Cushing » est une des trois causes possibles du « syndrome de Cushing ».

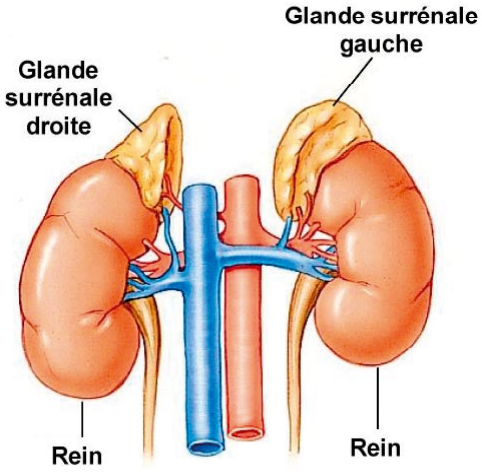


Figure 2 : Les glandes surrénales.(www.med.univ-angers.fr)

Le syndrome de Cushing est-il contagieux ?

Non, le syndrome de Cushing n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations du syndrome de Cushing sont nombreuses et variées.

Deux des signes les plus caractéristiques et les plus constants sont la prise de poids et le changement d'apparence du patient. Une anomalie de répartition des graisses entraîne ce que l'on appelle l'obésité facio-tronculaire : l'obésité est localisée à la partie haute du corps, au niveau du tronc et en particulier du visage qui devient arrondi, bouffi, et rouge. Cette anomalie est « acquise » (elle est apparue récemment) comme l'indique la comparaison avec des photos antérieures.

Beaucoup d'autres manifestations peuvent être associées :

- amincissement de la peau, avec des vergetures souvent pourpres et larges sur le ventre, des bleus souvent sur les membres (ecchymoses) traduisant la fragilité vasculaire, des retards à la cicatrisation des plaies et/ou des ulcères, des infections par des champignons (mycoses) au niveau des ongles (unguéales) et/ou de la peau (cutanées)

- fatigabilité musculaire (difficulté à se relever par perte de force dans les cuisses)

- la fatigue est une manifestation très banale, qui n'a évidemment aucun caractère de spécificité (elle n'oriente pas vers une maladie particulière). Dans le syndrome de Cushing, elle est souvent présente en particulier à cause de l'atteinte musculaire : la fonte des muscles (amyotrophie) entraîne une diminution de la force musculaire.

- ostéoporose, fractures (tassements vertébraux)

- tendance aux infections

- tendance aux thromboses veineuses (phlébites)

- hypertension artérielle

- diabète

- troubles du système nerveux central : troubles du sommeil, anxiété, confusion, difficultés de concentration, perte de mémoire, dépression, ... L'atteinte psychique du syndrome de Cushing (dépression) peut entraîner une sensation d'épuisement.

- diminution de l'activité sexuelle chez l'homme

- acné, augmentation de la pilosité (hirsutisme), troubles des règles, infertilité chez la femme.

Toutes ces manifestations ne sont pas toujours présentes en même temps, et leur distribution varie d'un patient à l'autre.

Comment expliquer les symptômes ?

Le cortisol a une activité :

- sur la dégradation des protéines, principales composantes du muscle et de l'os

- sur la formation de glucose

- sur la répartition des graisses

- sur la résistance au stress

- anti-inflammatoire avec une augmentation du taux de globules blancs (polynucléaires neutrophiles) dans le sang

- sur la coagulation

Lorsque le cortisol est très augmenté ceci entraîne des conséquences négatives à chacun de ses niveaux d'action :

- au niveau du muscle, la dégradation des protéines aboutit à une « fonte musculaire » : les muscles des membres diminuent de volume et perdent de leur force. Au niveau des vaisseaux, elle entraîne une fragilité de la paroi vasculaire qui explique les bleus (ecchymoses) fréquents. Au niveau de l'os, elle provoque une déminéralisation importante (ostéoporose). Au niveau de la peau, elle entraîne un amincissement avec l'apparition de vergetures.

- la formation de glucose est augmentée. La conséquence en est souvent un diabète.

- par ailleurs à fortes doses le cortisol entraîne une rétention de sodium et une élimination accrue de potassium. Il en résulte une hypertension artérielle et parfois une baisse du taux de potassium dans le sang.

Quelle est son évolution ?

Dans la majorité des cas, le syndrome de Cushing peut être traité de façon très efficace, voire guéri définitivement.

Il faut cependant savoir que le syndrome de Cushing est une affection sérieuse qui peut faire courir un risque mortel. Plusieurs éléments contribuent à cette gravité :

- il s'agit d'une affection rare, dont la reconnaissance est souvent tardive.

- chacune des manifestations du syndrome de Cushing porte en puissance des risques de complications sévères (cardiaques du fait de l'hypertension artérielle, diabétiques, infectieuses, psychiatriques, ...).

- l'ostéoporose fait partie des complications possibles du syndrome de Cushing. Elle entraîne des douleurs osseuses, des tassements vertébraux, avec parfois une perte de taille importante, des fractures pathologiques (c'est-à-dire survenant pour des traumatismes légers). Comme toutes les complications du syndrome de Cushing, elle peut en être le signe révélateur.

- enfin, rarement, le syndrome de Cushing peut être secondaire à des tumeurs malignes : cancer du poumon avec sécrétion ectopique d'ACTH ou cancer de la surrénale. Dans ces deux situations, le risque tient autant à la nature cancéreuse de la tumeur responsable qu'à l'hypersécrétion de cortisol.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de syndrome de Cushing ? En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les examens sont souvent effectués en deux étapes :

Il faut d'abord confirmer l'hypersécrétion de cortisol. Cela se fait assez facilement par des prises de sang, des recueils de salive ou d'urine. Les tests dynamiques de freinage (prises de sang après administration orale de glucocorticoïde exogène) peuvent parfois être utilisés

- *dosage du cortisol libre urinaire sur 24h* : ce dosage est très fiable car il est le reflet de la production surrénalienne réelle. Cet examen requiert le recueil d'urines de 24 heures ce qui peut s'avérer difficile dans certaines situations (sujets alités, âgés, obèses..)

- *dosage du cortisol sanguin à minuit*

- *dosage du cortisol salivaire à minuit*: ce dosage évite le stress lié à la prise de sang et donne un reflet exact du taux de cortisol actif au niveau de la cellule. Il est facile à pratiquer à domicile. C'est un examen très utile pour affirmer le syndrome de Cushing

- *test de « freinage minute »* : Il obéit à un principe simple. La prise de 1 mg de dexaméthasone par la bouche le soir vers 23 h induit, si la régulation est normale, une chute du taux de cortisol qui est très bas le lendemain matin à 8 h. Dans le syndrome de Cushing, ce taux reste élevé. Dans certaines situations malheureusement, ce test peut être faussement positif. Il est donc important qu'il soit indiqué en dehors de ces situations pour être correctement interprété

- *test de « freinage faible »* : repose sur le même principe mais par le biais d'une dose plus importante de dexaméthasone Dans le syndrome de Cushing, le taux de cortisol reste élevé

- la deuxième étape consiste à rechercher la cause de l'hypersécrétion de cortisol. Elle est souvent plus délicate, réclamant des tests dynamiques (prises de sang après administration orale ou intraveineuse d'un produit phamacologique) et des imageries performantes (IRM hypophysaire, scanners surrénaliens, voire cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, ou encore d'autres types d'imagerie...)

- *test de freinage fort* : Ce test consiste en l'administration d'une dose unique de 8 mg de dexaméthasone à minuit ou 2 mg toutes les 6 heures pendant 2 jours. Le cortisol à 8 h baisse d'environ 50% dans près de 80% des cas de maladie de Cushing

- *scanner surrénalien* est fait si on recherche un adénome ou une tumeur maligne de la surrénale

- *imagerie par résonance magnétique* (IRM) *hypophysaire*. Elle permet de visualiser des lésions de très petite dimension. C'est l'examen de référence réalisé chaque fois qu'une cause hypophysaire est suspectée. L'IRM est néanmoins négative dans environ 40% des cas présentant une authentique maladie hypophysaire

- *scanner thoracique, abdominal* ou l'*IRM thoracique* peuvent être nécessaires s'il y a une forte suspicion de syndrome paranéoplasique. Ces examens peuvent être négatifs en raison de la petite taille de certaines tumeurs en cause

Parfois, la difficulté de conclure est telle que d'autres examens sont nécessaires tels que le test de stimulation hypophysaire par le CRH ou le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs (voir plus loin)

Ces examens sont pratiqués et interprétés par des spécialistes – endocrinologues – connaissant parfaitement le syndrome de Cushing. Leur réalisation optimale fait appel à une équipe multidisciplinaire (endocrinologue, biologiste hormonal, radiologue ou médecin nucléaire) qui ne peut être réunie qu'au sein d'un Centre de Référence, presque toujours dans un Centre Hospitalier Universitaire

Certains de ces examens peuvent être faits en externe, ou en hôpital de jour. Il est souvent nécessaire, toutefois, d'hospitaliser : soit parce que le syndrome de Cushing est sévère, soit parce qu'il faut faire des investigations assez sophistiquées (tests dynamiques, imageries), surtout dans la deuxième étape diagnostique.

D'autres examens sont nécessaires pour évaluer le retentissement de l'hypercortisolisme sur l'organisme (recherche d'un diabète, dosage des lipides, de sodium, de potassium, de calcium dans le sang et l'urine, évaluation du fonctionnement des reins, examen des yeux, évaluation de l'état du cœur,examen gynécologique, évaluation psychiatrique).

Le cathétérisme des sinus pétreux est un examen d'exploration que l'on peut être amené à pratiquer dans des situations particulières, quand le diagnostic n'est pas évident : on peut en effet hésiter entre le diagnostic de « maladie de Cushing » et celui de sécrétion ectopique d'ACTH. Il est crucial de bien distinguer ces deux causes de syndrome de Cushing, pour éviter une chirurgie hypophysaire alors que la sécrétion d'ACTH est en réalité ectopique (non-hypophysaire).

Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est un examen qui aide à distinguer ces deux causes. Il est très performant (il permet de trancher dans presque tous les cas), mais il est considéré comme un examen agressif. On ne le pratique donc qu'en dernier recours.

L'examen consiste à monter des sondes (cathéters) jusque dans les veines qui drainent l'hypophyse (sinus pétreux), c'est-à-dire dans la tête, à la base du cerveau. Les cathéters sont introduits par piqûre (ponction) d'une veine fémorale (au pli de l'aine), et remontés

jusqu'aux sinus pétreux inférieurs. On peut ainsi prélever du sang pratiquement au contact de l'hypophyse de façon à y mesurer la concentration d'ACTH. Au cours de ce test on est le plus souvent amené à injecter par voie intraveineuse une ampoule de CRH (hormone contrôlant l'hypophyse) pour stimuler la sécrétion d'ACTH. Ce test se fait au cours d'une hospitalisation, avec éventuellement une brève anesthésie générale.

C'est donc un test lourd mais qui n'entraîne pratiquement jamais de complication lorsqu'il est effectué par une équipe entraînée. En tout état de cause ce test, pour son indication comme pour sa réalisation, est réservé à quelques centres spécialisés.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La plupart des manifestations du syndrome de Cushing sont de fait très banales (hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, troubles psychiques...) et leur présence ne permet en aucun cas de porter le diagnostic de syndrome de Cushing. En réalité la très grande majorité des patients qui consultent pour ce genre de manifestations... n'ont pas de syndrome de Cushing.

A *contrario* il serait dramatique de passer à coté d'un véritable syndrome de Cushing : c'est toute la difficulté pour le médecin, singulièrement pour le non-spécialiste, et cela explique que beaucoup de diagnostics soient portés tardivement.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'existe pas de test de dépistage du syndrome de Cushing.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le syndrome de Cushing est « sporadique » (non génétique), dans la presque totalité des cas.

Il existe toutefois des situations très exceptionnelles où le syndrome de Cushing est d'origine génétique, c'est-à-dire « familial » avec possibilité de transmission aux descendants :

En effet, certains syndromes de Cushing sont dus à une atteinte primitive bilatérale des surrénales, appelée PPNAD (Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease), elle même dûe à une mutation d'un gène particulier (*PRKAR1A*). Il existe parfois des atteintes dans d'autres organes (cœur, peau, ...). Cette maladie génétique très rare s'appelle le Complexe de Carney.

Il est bien sûr très important de le reconnaître puisque le diagnostic génétique permettra de faire une enquête familiale par une simple prise de sang.

Certains patients présentent une maladie de Cushing associée à d'autres dérèglements de glandes endocrines (pancréas, parathyroïde) dans le cadre d'une Néoplasie Endocrine Multiple de type 1 d'origine génétique, due à la mutation du gène *MEN1*.

Des cas très exceptionnels de maladies de Cushing familiales ont été décrits (2 ou 3 cas, au plus).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Oui, le syndrome de Cushing peut être traité. Le but est de supprimer la cause de l'excès de sécrétion du cortisol.

C'est parfois très facile, mais parfois très difficile

– *Quelles sont les situations faciles ?*

Quand le syndrome de Cushing est dû à un adénome de la surrénale, la guérison immédiate et définitive (sans risque de récidive) est obtenue dans tous les cas. Il suffit en effet de retirer, le plus souvent par chirurgie coelioscopique ou vidéochirurgie, la surrénale malade (surrénalectomie unilatérale).

Les progrès récents de la chirurgie font que cette opération se pratique maintenant pratiquement toujours par coeliochirurgie ou vidéoscopie : au lieu de faire une large ouverture du ventre, le chirurgien utilise des trocarts et une caméra de sorte que seulement une série d'orifices sont pratiqués dans le ventre (quatre à cinq). Les avantages sont importants pour le patient : les suites post-opératoires sont plus simples, et il n'y a pratiquement pas de cicatrice.

Cette chirurgie est faite sous anesthésie générale, dans des centres spécialisés.

Quand le syndrome de Cushing est dû à une « maladie de Cushing », le plus souvent la guérison peut être obtenue par l'ablation de l'adénome hypophysaire corticotrope. Cela se fait par un geste chirurgical délicat, mais peu traumatisant : la chirurgie transsphénoïdale.

La « voie » transsphénoïdale indique le chemin emprunté par le chirurgien pour atteindre l'hypophyse afin de retirer l'adénome responsable de la maladie de Cushing.

Le chirurgien passe par les cavités nasales, de telle sorte qu'il atteint la face antérieure de l'hypophyse, sans passer par le cerveau. Il s'aide d'un microscope pour avoir une meilleure visibilité de la surface de la glande. Il peut alors pratiquer une hypophysectomie partielle emportant l'adénome.

La plupart des chirurgiens passent par une incision sous-labiale (sous la lèvre supérieure), les autres par une narine. L'opération, sous anesthésie générale, dure environ une heure, voire moins.

Dans tous les cas cette chirurgie ne laisse aucune cicatrice...

Bien entendu elle doit être faite, elle aussi, dans des centres spécialisés.

– *Quelles sont les situations difficiles ?*

Quand le syndrome de Cushing est dû à une maladie de Cushing, il n'est pas toujours facile de pratiquer l'ablation de l'adénome hypophysaire responsable : soit parce qu'il est très petit (le chirurgien ne trouve pas l'adénome), soit à l'inverse, parce qu'il est volumineux, voire invasif (le chirurgien trouve l'adénome mais ne peut pas le retirer en totalité). Dans ces deux cas, la chirurgie transsphénoïdale peut être un échec. Il est donc très important de maintenir une surveillance de tous les patients opérés.

Quand le syndrome de Cushing est dû à une tumeur avec sécrétion ectopique d'ACTH, on peut rencontrer deux types de difficultés :

- certaines de ces tumeurs sont de très petite taille (quelques millimètres) et il peut être

impossible de les localiser, même avec les moyens d'imagerie les plus modernes.

- certaines de ces tumeurs sont des cancers avec un pronostic sévère.

Quand le syndrome de Cushing est dû à une tumeur de la surrénale, il s'agit parfois d'un cancer (corticosurrénalome). Ce type de cancer est malheureusement assez agressif et les meilleures chances de guérison dépendent d'une chirurgie à un stade précoce (quand la tumeur est encore petite, localisée, sans métastase). D'où l'importance d'un diagnostic rapide.

– *Y-a-t-il des traitements médicamenteux ?*

Nous avons vu que le traitement idéal du syndrome de Cushing est de pouvoir utiliser la chirurgie pour supprimer la cause, puisqu'il s'agit toujours d'une lésion tumorale.

Nous avons vu aussi que cette option n'est pas toujours possible, n'est pas toujours efficace, et que des récidives sont possibles.

Dans ces cas on peut utiliser différents types de médications (anticortisoliques) qui agissent directement sur les surrénales pour bloquer la sécrétion de cortisol. Les drogues le plus souvent prescrites sont le Ketoconazole et l'Op' DDD ou Mitotane. La prescription de ces médications réclame une bonne expertise : il faut bien connaître leurs possibles effets secondaires (intolérance), savoir qu'elles peuvent faire passer le patient de l'excès de cortisol à l'insuffisance surrénale, adapter en conséquence un traitement substitutif par… hydrocortisone, et éventuellement fludrocortisone.

On est parfois amené à utiliser ces traitements pour « préparer » le patient à un geste chirurgical (hypophysaire par exemple), lorsque ce dernier présente un excès de cortisol sévère qui augmenterait le risque opératoire.

Bien sûr, aucun de ces traitements ne traite la cause du syndrome de Cushing.

– *Quand est-on amené à faire une surrénalectomie bilatérale ?*

C'est une option que l'on prend parfois, quand les traitements antérieurs ont été inefficaces ou intolérables. C'est surtout le cas dans la maladie de Cushing, lorsque le traitement chirurgical hypophysaire s'avère impossible.

On pratique alors l'ablation simultanée des deux surrénales.

Bien sûr, un tel traitement marche à tous coups pour régler, immédiatement, le problème de l'hypersécrétion de cortisol. Il a donc un intérêt absolument majeur dans certaines situations difficiles. Mais il a également deux types d'inconvénients :

- il ne traite pas la cause ; il faudra donc rester vigilant : dans le cas de la maladie de Cushing, en particulier, il faudra surveiller l'hypophyse et le développement éventuel de l'adénome corticotrope.

- il transforme immédiatement et définitivement le patient… en insuffisant surrénalien (Addisonien)!

– *Quand est-on amené à faire une radiothérapie hypophysaire ?*

Ce traitement ne concerne que la maladie de Cushing.

On l'envisage en général lorsque la chirurgie transsphénoïdale a été un échec (adénome non retrouvé, ou seulement partiellement retiré) ou est impossible (adénome trop volumineux ou invasif).

Le but de la radiothérapie est donc double :

- freiner le développement de l'adénome corticotrope

- freiner, parallèlement l'hypersécrétion d'ACTH, et donc, de cortisol

On utilise le plus souvent ce qu'on appelle la radiothérapie **conventionnelle**, qui nécessite des séances répétées quotidiennement pendant quatre à six semaines. Certains centres disposent de la radiothérapie **stéréotaxique** (gamma-knife), qui permet de réaliser l'irradiation de façon très focalisée sur une petite tumeur, en une seule séance.

Dans les deux cas les traitements sont bien supportés mais sont le plus souvent pleinement efficace avec un délai de plusieurs mois ou années. Toute radiothérapie fait courir le risque de développer, au fil des ans, une insuffisance hypophysaire.

Quels sont les effets du traitement ?

Les manifestations du syndrome de Cushing sont réversibles lorsque l'excès de sécrétion de cortisol est aboli.

La disparition des anomalies morphologiques est quelquefois très impressionnante et les patients sont véritablement « transformés », reprenant leur apparence normale en quelques mois.

De la même façon, les autres manifestations sont corrigées : le diabète, l'hypertension artérielle, les troubles psychiques, menstruels peuvent tous être parfaitement corrigés.

Certaines manifestations de l'hypersécrétion de cortisol régressent de façon moins spectaculaire : des vergetures importantes peuvent laisser des cicatrices durables, et lorsque l'ostéoporose a entraîné des tassements vertébraux, la perte de taille est irréversible.

D'une façon générale, les manifestations d'un syndrome de Cushing régressent d'autant mieux qu'elles sont modestes, récentes, et que le patient est jeune.

Quels sont les risques du traitement ?

On a donc compris que certains choix de traitements pouvaient, paradoxalement, mettre le patient en insuffisance surrénale. Cette situation peut-être définitive, ou transitoire :

Elle est définitive :

- lorsqu'on a été amené à pratiquer une surrénalectomie bilatérale

ou

- lorsqu'une insuffisance hypophysaire s'installe chez un patient ayant eu une radiothérapie hypophysaire.

Elle est transitoire, et de durée variable dans d'autres circonstances :

- après une chirurgie transsphénoïdale réussie pour une maladie de Cushing, la partie d'hypophyse restante (débarrassée de l'adénome) n'est pas capable de reprendre immédiatement une sécrétion d'ACTH normale. En effet celle-ci a été « freinée » pendant tout le temps qu'a duré l'excès de sécrétion de cortisol avant la chirurgie. Cette période d'insuffisance en ACTH peut persister pendant plusieurs mois, voire plusieurs années

- après ablation d'une tumeur de la surrénale, de la même façon l'hypophyse (indemne) n'est pas capable de reprendre immédiatement une sécrétion d'ACTH normale. En effet celle-ci a été « freinée » pendant tout le temps qu'a duré l'excès de sécrétion de cortisol avant la chirurgie

- pendant un traitement par des médications « anticortisoliques » qui, comme on l'a vu, peuvent mettre le patient en insuffisance surrénale.

Et en cas de grossesse ?

Dans la majorité des cas on traitera de façon symptomatique les manifestations de l'excès de sécrétion de cortisol (hypertension artérielle, diabète) jusqu'à l'accouchement, de sorte que le traitement chirurgical de la cause sera effectué secondairement, sans risque pour le fœtus.

Il n'y a pas de conséquence pour ce dernier, hormis les situations, très rares, où le syndrome de Cushing s'accompagne d'une forte hypersécrétion d'androgènes (hormones mâles) quand le fœtus est féminin.

La chirurgie transsphénoïdale pour la maladie de Cushing, l'ablation d'une surrénale, voire la surrénalectomie bilatérale, ne posent aucun problème pour d'éventuelles grossesses ultérieures.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le syndrome de Cushing peut avoir un important retentissement psychique. L'excès de cortisol a une action cérébrale directe entraînant de nombreux désordres, parfois même psychiatriques. La nature du désordre psychiatrique n'est pas prévisible, largement fonction du terrain, mais les syndromes dépressifs sont les plus fréquents, avec le risque non négligeable de suicide.

Le changement d'apparence – pas en mieux – de la patiente atteinte, est difficile à supporter, auquel s'ajoute la frustration d'apprendre, tardivement, que tout cela était bien dû à une véritable affection organique, alors que trop souvent et trop longtemps la patiente s'était fait dire, par son entourage ou par un médecin peu averti, que « tout cela était dans sa tête » !

Si le patient en ressent le besoin, un soutien psychologique à long terme peut donc s'avérer très utile.

Que peut-on faire pour mieux vivre avec le syndrome de Cushing ?

Une vie saine, une activité physique journalière (marche, natation) et une alimentation bien équilibrée sont indispensables et peuvent contribuer à une meilleure qualité de vie et ce, même après guérison du syndrome de Cushing.

Comment se faire suivre ?

En consultation hospitalière d'endocrinologie spécialisée dans le syndrome de Cushing dans un Centre Hospitalier Universitaire. En effet, le diagnostic et le suivi du syndrome de Cushing font appel à une équipe multidisciplinaire qui ne peut être réunie que dans un centre spécialisé.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En toutes occasions, il faut toujours indiquer au personnel soignant l'existence d'un syndrome de Cushing et le(s) traitement(s) suivi(s), non seulement pour cette maladie mais

également pour les troubles qui peuvent lui être associés (diabète, hypertension, etc...). En cas d'insuffisance surrénale supplée par la prise d'hydrocortisone, le patient doit toujours porter sur lui l'indication exacte de son traitement et les coordonnées du spécialiste qui le suit (carte d'insuffisance surrénale, bracelet, médaille ou autre).

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Il est extrêmement difficile de répondre de façon générale à cette question car chaque personne vit son syndrome de Cushing de façon individuelle.

Certaines personnes, après opération, retrouvent «leur vie d'avant», d'autres ont plus de difficultés à gérer leur vie familiale et professionnelle surtout lorsque le syndrome a été découvert tardivement et a laissé des séquelles.

Un soutien compréhensif de l'entourage familial bien informé peut améliorer la vie de tous les jours. Certains malades peuvent parfois rencontrer des problèmes de stérilité.....

En ce qui concerne la vie professionnelle, certains parviennent à très bien gérer leur travail dans la mesure où ils peuvent adapter leurs efforts à leur état de santé, pour d'autres c'est plus difficile et parfois certains doivent changer d'orientation professionnelle (professeur de sport, cuisinier, étudiant, médecin).

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Un des objectifs essentiels de la recherche dans le syndrome de Cushing concerne la mise au point de médicaments qui pourraient avoir un effet freinateur sur l'adénome hypophysaire corticotrope responsable de la Maladie de Cushing ; des études sont actuellement en cours avec des analogues de la somatostatine.

La recherche a aussi pour objectif d'améliorer les outils diagnostiques : l'utilisation du cortisol salivaire, qui évite les prises de sang et permet des recueils en externe, se développe de plus en plus. De nouvelles molécules sont mises au point pour des techniques scintigraphiques qui améliorent la recherche des tumeurs avec sécrétion ectopique d'ACTH, et rendent plus précise l'évaluation des tumeurs de la surrénale.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net) .

Les prestations sociales en France

En France, l'exonération du ticket modérateur, peut être éventuellement obtenue pour « affection grave caractérisée de forme évolutive ou invalidante, nécessitant des soins

continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois, mais ne figurant pas sur la liste des 30 affections définies par le code de la sécurité sociale ». A ce titre, les malades atteints de syndrome de Cushing peuvent être exonérés du ticket modérateur, c'est-à-dire que les frais médicaux inhérents à leur maladie (médicaments, examens de laboratoire, radiographies ou scanner…) leur sont remboursés au taux de 100%. Dans le guide-barème pour l'évaluation des déficiences et incapacités des personnes handicapées (pour les personnes qui veulent monter un dossier pour la maison départementale du handicap), l'hypercortisolisme (spontané ou iatrogène) est classé au chapitre VI des déficiences viscérales et générales, en Section 5 des déficiences d'origine endocrinienne, métabolique et enzymatique.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 08 10 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Xavier Bertagna

Centre de référence des maladies rares de la Surrénale
Hôpital Cochin, Paris

Professeur Pierre-François Plouin

Unité d'hypertension
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Professeur Antoine Tabarin

Service d'endocrinologie et maladies métaboliques
CHU Paul-Levêque, Pessac

Association Surrénales

association surrénales

Le syndrome de fatigue chronique

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de fatigue chronique. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de fatigue chronique ?

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) se caractérise par un état de fatigue persistant extrêmement intense, apparaissant soudainement chez une personne jusque là en bonne santé et non dépressive, sans que l'on puisse trouver de cause particulière. D'autres symptômes peuvent être présents, tels que des douleurs des articulations ou des muscles, des maux de tête ou de gorge, des troubles de la mémoire...

Ce syndrome a reçu une multitude d'appellations à travers le temps : neurasthénie, syndrome de fatigue post-virale, mononucléose chronique, maladie des yuppies, syndrome du lac Tahoe ou encore encéphalomyélite myalgique.

Combien de personnes sont atteintes de SFC ?

La prévalence du SFC (nombre de personnes atteintes de ce syndrome dans la population à un moment donné) serait de 1 sur 600 à 1 sur 200 dans les pays industrialisés. Ce n'est donc pas une maladie rare.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le SFC touche essentiellement les adultes jeunes entre 20 et 40 ans. Il existe cependant des cas chez les adolescents et les personnes plus âgées. Ce syndrome survient deux fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

A quoi est dû le SFC ?

Les causes de ce syndrome restent inconnues. De nombreuses hypothèses ont été émises, incriminant des facteurs psychologiques, infectieux, environnementaux, une réaction inappropriée au stress, des déséquilibres hormonaux... En fait, il s'agit probablement d'une origine multifactorielle, c'est-à-dire liée à plusieurs facteurs combinés qui déclencheraient

la maladie chez certaines personnes plus fragiles que d'autres.

Le SFC apparaît souvent après une infection bactérienne ou virale, comme la grippe. Une fois la maladie guérie, la fatigue persiste. Les médecins pensent en particulier que les infections virales par le virus de l'herpès et le virus d'Epstein-Barr (responsable de la mononucléose infectieuse) joueraient un rôle dans l'apparition du SFC. La brucellose, une infection bactérienne, et les mycoplasmes (une famille de bactéries) ont également été incriminés.

Le SFC pourrait également être dû à un dérèglement du système de défense de l'organisme. En effet, les malades atteints de SFC ont très souvent de diverses allergies, qui sont des réactions excessives du système de défense de l'organisme (système immunitaire). Il est possible qu'une infection donne lieu à une réaction de l'organisme (réponse immunitaire) anormale, à l'origine de la fatigue persistante. Cette hypothèse semble aujourd'hui la plus solide.

Par ailleurs, chez les personnes atteintes, certaines hormones sont présentes en quantité légèrement inférieure à la normale. Il s'agit notamment de l'hormone de croissance et du cortisol, qui est aussi appelée « hormone du stress », car elle aide l'organisme à faire face aux périodes de contrainte physique ou psychologique (maladie, période d'examens...). Le SFC pourrait donc être dû à une réaction inappropriée de l'organisme au stress. On ne sait pas si cette anomalie hormonale est la cause du SFC ou seulement une de ses conséquences. Cependant, on observe, chez les personnes atteintes de SFC, une fréquence importante d'événements avec un fort retentissement émotionnel dans les trois mois précédant le début de la maladie.

Enfin, l'exposition à certains pesticides ou insecticides entraîne parfois des symptômes proches de ceux du SFC et pourrait être en cause dans certains cas.

Le SFC n'a été reconnu en tant que maladie à part entière qu'assez récemment. Sa cause étant inconnue, beaucoup de médecins ont longtemps nié son existence, le mettant systématiquement en relation avec un état dépressif. Tant que les mécanismes de la maladie ne sont pas clairement identifiés, il est difficile de savoir si le SFC correspond à une maladie unique ou s'il regroupe plusieurs affections caractérisées par les mêmes symptômes.

Comment expliquer les symptômes ?

La cause de la maladie restant incomprise, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'explication claire aux symptômes présentés par les personnes atteintes de SFC.

Est-il contagieux ?

Non, le syndrome de fatigue chronique n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Le SFC se caractérise par la survenue, chez une personne jusque là en bonne santé, d'une fatigue invalidante et inexpliquée. Cette fatigue peut survenir dans les suites immédiates ou plus tardives d'une grippe ou d'un stress important.

Malaise et fatigue après effort

La personne ressent brusquement un manque d'énergie, voire un épuisement, surtout après des activités physiques (même banales, comme des courts déplacement ou des travaux ménagers). L'état de fatigue, qui suit des efforts de moins en moins intenses, devient progressivement de plus en plus long (le malade ne « récupère » plus). Cet état ne s'améliore pas

avec le repos, et les personnes atteintes se réveillent fatiguées (sommeil non réparateur). L'épuisement est tel qu'il retentit sur la vie quotidienne de manière importante, rendant parfois l'exercice de l'activité professionnelle impossible.

Symptômes « grippaux »

D'autres symptômes sont souvent présents, et font penser à un état grippal. Par exemple, il est fréquent que les personnes atteintes ressentent une faiblesse musculaire accompagnée ou non de douleurs diffuses dans les muscles (myalgies) et/ou les articulations (arthralgies). Une fièvre, plus ou moins élevée, est également courante.

Les malades se plaignent souvent de maux de tête et de gorge et de petits ganglions enflés peuvent être palpés au niveau du cou ou des aisselles.

Symptômes neurologiques

Parfois, des difficultés à se concentrer surviennent ainsi que des troubles de la mémoire d'évenement très récents. Des vertiges peuvent apparaître, surtout lorsque la personne se lève brutalement. Ces vertiges peuvent être liés à une baisse de la tension artérielle, appelée hypotension orthostatique, survenant lors du passage de la position couchée à la position debout.

Des maux de tête importants peuvent également survenir.

Un état dépressif, survenant généralement en réaction à l'épuisement général, peut par ailleurs aggraver la fatigue. Les personnes atteintes sont souvent plus émotives qu'avant et tolèrent moins bien le stress, le bruit, les changements.

Autres manifestations

Enfin, d'autres manifestations comme des sueurs nocturnes, des palpitations, un amaigrissement, une toux ou des difficultés respiratoires sont parfois observées.

Des troubles intestinaux (diarrhée, douleurs...) peuvent parfois apparaître.

Quelle est son évolution ?

De manière générale, les symptômes s'atténuent progressivement au fil des mois. La fatigue disparaît habituellement au bout de quelques années (5 ans en moyenne). Chez certains malades, la fatigue est toutefois fluctuante dans le temps, avec des périodes d'amélioration et des périodes d'aggravation. Les chercheurs ont remarqué que lorsque la fatigue était intermittente, la phase de guérison était souvent proche.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de syndrome de fatigue chronique? En quoi consistent examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Pour les médecins, le diagnostic du SFC est très difficile à faire, car la fatigue persistante est un symptôme de nombreuses maladies. Il faut donc écarter toutes les causes possibles avant de pouvoir conclure à une fatigue chronique « inexpliquée ». On parle de diagnostic d'exclusion (qui se fait par élimination).

De nombreux examens sont donc effectués pour rechercher les causes possibles de fatigue.

En premier lieu, des analyses de sang sont réalisées pour vérifier notamment que les taux sanguins de sucre (glycémie), de calcium (calcémie) ou d'autres composés sont normaux, qu'il n'y a pas d'infection particulière ni de signe d'inflammation. De plus, les analyses de sang permettent de s'assurer que certains organes fonctionnent bien (par exemple les reins, le foie, le cœur ou les muscles). Les taux hormonaux sont également mesurés, pour vérifier par exemple qu'il n'y a pas de d'insuffisance en hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie), responsable de fatigue et de manque d'énergie.

Enfin, la majorité des fatigues « inexpliquées » étant liées à un état dépressif, un entretien avec un psychologue ou un psychiatre peut être recommandé pour déceler une éventuelle dépression.

Notons que le syndrome de fatigue chronique est très différent des troubles de la « vigilance », qui se traduisent par une somnolence anormale, avec des endormissements spontanés dès que l'attention se relâche un peu (en lisant, devant la télévision, dans les transports...). Lorsqu'il existe un doute, l'étude du sommeil (polysomnographie), qui consiste à observer l'activité cérébrale du malade lors de son sommeil à l'aide d'électrodes, peut être utile pour s'assurer que la fatigue n'est pas due à des troubles du sommeil (somnambulisme, apnées...).

Finalement, le diagnostic de SFC est posé lorsque toute maladie et tout trouble psychiatrique ont pu être écartés et que le malade présente une fatigue persistante (six mois consécutifs ou plus) ne disparaissant pas au repos, ainsi qu'au moins quatre des symptômes suivants (critères de Fukuda) :

- Perte de mémoire à court terme ou difficulté de concentration
- Maux de gorge
- Douleurs au niveau des ganglions du cou ou des aisselles
- Douleurs musculaires
- Douleurs articulaires sans rougeur ou gonflement
- Maux de tête, de sévérité et de caractéristiques inhabituelles
- Sommeil non réparateur
- Malaise persistant plus de 24 heures à la suite d'un exercice ou d'un effort

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le SFC peut être confondu avec de très nombreuses affections se traduisant par une fatigue persistante. Parmi les maladies les plus fréquemment en cause, on trouve les cancers, les anémies (carence en fer), les problèmes hormonaux (notamment thyroïdiens), l'hépatite C (maladie du foie), la mononucléose infectieuse, le diabète, certaines maladies auto-immunes (comme le lupus) ou encore certaines maladies neurologiques (comme la sclérose en plaques) ou neuromusculaires (comme la myasthénie). L'hémochromatose, due à une surcharge en fer, peut également être à l'origine de fatigue chronique difficile à expliquer.

Les examens cités ci-dessus permettent le plus souvent d'éliminer ces différentes maladies.

Il est cependant plus difficile pour les médecins de s'assurer que la fatigue n'a pas une origine psychologique, car 80 % des fatigues inexpliquées cachent en fait une dépression. C'est pourquoi les personnes atteintes mettent souvent du temps à trouver un médecin qui

cherche « plus loin » et établit le bon diagnostic.

Enfin, le SFC ressemble à une autre maladie, la fibromyalgie, qui s'accompagne elle aussi de fatigue durable intense et se caractérise par la présence de douleurs multiples. Néanmoins, la fibromyalgie ne s'accompagne pas de fièvre, et elle touche généralement des personnes plus âgées, bien qu'elle puisse aussi survenir chez des personnes jeunes et même parfois chez des enfants. La distinction entre le SFC et la fibromyalgie peut donc être difficile à faire, certaines personnes semblant présenter clairement les deux pathologies. Pour certains spécialistes, il s'agirait même d'un seul et même syndrome pouvant se manifester de façon variable.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'y a aucun moyen de dépister le SFC avant qu'il ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le SFC n'est pas une maladie héréditaire. Il n'y a pas de risque particulier de transmission de cette maladie aux enfants. Les autres membres de la famille n'ont pas plus de risque d'avoir le SFC que n'importe quelle personne de la population générale.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ?

La cause du SFC n'étant pas identifiée, il n'existe pas de traitement qui permette de guérir cette maladie à proprement parler. Comme il n'existe pas de traitement « anti-fatigue » global, la prise en charge du SFC fait appel à diverses options thérapeutiques destinées à rendre, progressivement, au malade ses capacités physiques et intellectuelles.

Médicaments

Traitement antidépresseur

Les médicaments antidépresseurs à faible dose agissent à la fois sur l'humeur et sur la qualité du sommeil. Ils peuvent également être bénéfiques en cas de douleurs et certains ont une action dynamisante.

Par ailleurs, le SFC s'accompagne souvent de signes dépressifs, les antidépresseurs peuvent alors aider à faire face à la maladie. Les antidépresseurs dits tricycliques (comme l'amitriptyline) ou de la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), comme la fluoxétine ou la sertraline, sont les plus utilisés.

Traitement antidouleur

Les douleurs musculaires ou articulaires, ainsi que les maux de tête ou de gorge, lorsqu'ils sont présents, peuvent parfois être soulagés par des anti-inflammatoires non stéroïdiens

(sans cortisone) : paracétamol, aspirine, ibuprofène.... Ceux-ci sont également prescrits en cas de fièvre persistante.

Autres médicaments

D'autres médicaments sont parfois utilisés, avec une efficacité variable et souvent non démontrée.

Les malades qui présentent des symptômes de rhume ou de bronchite, avec toux, écoulement nasal, difficultés respiratoires, peuvent être traités par des décongestionnants nasaux et éventuellement des anti-infectieux.

Des médicaments spécifiques sont prescrits en cas de faible pression artérielle (midodrine par exemple).

Prise en charge non médicamenteuse

Plusieurs mesures peuvent être prises pour maintenir la capacité musculaire en dépit du manque d'activité physique, et pour apprendre à mieux vivre avec la fatigue.

Le manque d'exercice favorise la fonte des muscles (fonte ou atrophie musculaire). Des exercices « progressifs » (réentraînement ou réadaptation progressive à l'effort), encadrés de préférence par un physiothérapeute ou un kinésithérapeute, permettent de maintenir ou de restaurer la capacité des muscles. Ainsi, les exercices doux, comme le vélo, la marche ou la natation, à raison de 10 à 30 minutes par jour, semblent nettement diminuer la fatigue et améliorer la fonction physique des malades. Même si certaines personnes atteintes du syndrome de fatigue chronique sont épuisées par le moindre effort, la reprise de l'activité physique est primordiale : le repos prolongé a paradoxalement tendance à accentuer la fatigue et l'état de faiblesse.

Par ailleurs, la thérapie cognitive et comportementale s'avère efficace pour améliorer le bien-être général de près de 70 % des personnes atteintes du SFC. La thérapie cognitive et comportementale est une forme de psychothérapie qui aide à mettre en pratique les « bonnes » attitudes face aux situations difficiles afin de mieux les affronter. Plusieurs séances (une quinzaine en moyenne) sont nécessaires.

De manière générale, la pratique de diverses techniques de relaxation peut être bénéfique, grâce à leur influence sur le comportement face au stress et à la maladie.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ? Quels sont les risques du traitement ?

Le traitement, même s'il n'est que partiellement efficace la plupart du temps, peut contribuer à améliorer ou à préserver l'autonomie de la personne atteinte de SFC.

Tous les antidépresseurs entraînent des effets secondaires différents et plus ou moins intenses d'une personne à l'autre, mais ils sont généralement prescrits à dose relativement faible en cas de SFC. Néanmoins ils peuvent, chez certaines personnes, être mal tolérés. Le traitement antidépresseur peut entraîner une forme d'accoutumance et ne doit pas être interrompu subitement. Il peut également être responsable de troubles sexuels variés chez certains malades (diminution du désir sexuel, troubles de l'érection, etc.).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement bien tolérés mais ils peuvent entraîner des effets secondaires indésirables et notamment des troubles gastro-intestinaux parfois sévères (gastrite, hémorragie digestive, ulcère). Le médecin peut alors prescrire un médicament destiné à protéger l'estomac. Lors des traitements prolongés, des vertiges et

des acouphènes (bourdonnement ou sifflement à l'intérieur des oreilles) peuvent apparaître. Enfin, chez des sujets à risque, une insuffisance rénale (mauvais fonctionnement des reins) peut survenir.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

La plupart des malades errent de médecins en spécialistes pendant plusieurs mois ou années avant d'obtenir le bon diagnostic. En outre, on leur laisse souvent sous-entendre qu'il s'agit d'un problème psychologique, ce qui est particulièrement frustrant car la fatigue et les symptômes sont bien réels et surviennent alors que la personne était en parfaite santé.

De plus, la multiplication des examens et les différentes hypothèses émises par les médecins (cancers, dépression...) sont particulièrement éprouvants.

Une fois le diagnostic obtenu, l'absence de traitements vraiment satisfaisants, la chronicité de la maladie, la limitation des activités physiques et le retentissement sur la vie quotidienne sont autant de poids difficiles à porter. Les sentiments d'isolement, d'incompréhension et de détresse qui en résultent sont souvent sources de dépression. Il peut donc être important de faire appel au soutien d'un psychologue. Ce dernier peut également aider le malade à faire face au regard des autres qui mettent souvent en doute la réalité de la maladie, et à maintenir l'image de soi qui peut-être altérée du fait de la faiblesse physique.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Le bénéfice d'une bonne hygiène de vie (sommeil suffisant, maintien d'une activité physique régulière et adaptée, alimentation équilibrée) est très important dans ce contexte de maladie en relation avec le stress. Il est recommandé d'éviter les excitants (café et thé), surtout l'après midi, en raison de leur effet négatif sur le sommeil. Il est par ailleurs recommandé de limiter la consommation de boissons alcoolisées car elles peuvent aggraver l'état de fatigue. Participer à des activités récréatives et à des loisirs en groupe contribue également au bien-être et permet d'éviter l'isolement et la prostration.

Comment se faire suivre ?

Les personnes atteintes de SFC sont suivies dans une consultation de médecine interne, en interaction avec des spécialistes de psychiatrie, d'endocrinologie, de rhumatologie... Une fois le diagnostic posé, le médecin généraliste peut assurer le suivi. Le médecin fixera le type et la fréquence des visites de contrôle en fonction des traitements mis en place.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler, en toute situation d'urgence éventuelle, la nature exacte des médicaments pris ainsi que leur dose. Ceci permet d'éviter les associations de médicaments incompatibles et les surdosages accidentels.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, le SFC ne peut pas être prévenu étant donné que ses causes demeurent inconnues.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le SFC est une maladie ayant un fort impact sur la vie quotidienne, car elle est à la fois invisible et très invalidante. Du fait de sa longue évolution et de l'absence de traitement efficace, elle bouleverse la vie sociale, familiale et professionnelle sur une longue période.

Le malade doit réorganiser ses activités dans les nouvelles limites que lui permet la maladie. La réorganisation du temps de travail, voire la réorientation de l'activité professionnelle sont presque systématiques, car la fatigue nuit à l'efficacité et à la productivité intellectuelle. De plus, l'absentéisme est fréquent et souvent mal toléré par l'employeur, car la maladie ne se voit pas. La cessation de l'activité professionnelle est donc fréquente, ce qui peut entraîner des problèmes financiers.

Même les tâches ménagères simples paraissent parfois insurmontables et certaines personnes restent alitées quasiment toute la journée. Par ailleurs, les douleurs articulaires ou musculaires et les maux de tête, lorsqu'ils sont présents, aggravent le malaise général.

Il est très difficile de faire part de sa maladie à l'entourage qui maintient souvent que tout « est dans la tête » et qui taxe la personne malade de « paresseuse ». Ce climat de suspicion quant à la véracité des symptômes est difficile à supporter et conduit souvent à un isolement social et professionnel.

Un état dépressif secondaire à l'état d'épuisement est très fréquent chez les personnes atteintes de SFC et il est malheureusement souvent à l'origine de problèmes familiaux, car il est très difficile pour la famille d'accepter ce manque d'énergie permanent, remettant en cause la plupart des projets (sorties, vacances, participation à la vie de la maison...).

Le soutien de l'entourage, la rencontre d'autres malades et aussi un soutien psychologique ou une thérapie cognitive et comportementale sont très importants pour rompre ce cercle vicieux menant à l'isolement.

Cependant, malgré les conséquences lourdes du SFC sur la vie quotidienne, toutes les personnes atteintes ne sont pas dépendantes ni invalides. Le maintien d'une activité physique, même réduite et d'une volonté de s'en sortir est indispensable. Plusieurs méthodes de relaxation ou de psychothérapie apportent un vrai bénéfice dans la lutte contre la maladie et permettent de vivre mieux avec la fatigue. De plus, la perception de la maladie évolue et de plus en plus de médecins reconnaissent et parviennent à diagnostiquer le SFC, apportant une crédibilité et un soutien essentiels aux personnes atteintes.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

L'objectif principal des recherches menées sur le SFC est de comprendre les mécanismes en cause dans la maladie, notamment au niveau immunitaire, mais aussi environnemental et génétique, dans le but de trouver un traitement curatif.

Les médecins évaluent en parallèle la réaction des malades aux différents médicaments disponibles et tentent de trouver des traitements plus efficaces.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, le SFC ne fait pas partie des affections longue durée qui donnent droit au remboursement à 100 % par la caisse de sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie.

Par ailleurs, la reconnaissance de l'invalidité est souvent rejetée car il n'y a pas de lésions visibles et la fatigue chronique isolée n'est pas reconnue officiellement comme invalidante. Elle est attribuée au cas par cas et soumise à l'appréciation du médecin conseil de la Sécurité Sociale. De plus, dans la majorité des cas, cette reconnaissance d'invalidité n'est pas souhaitable car les médecins encouragent, dans la mesure du possible, à maintenir les personnes atteintes dans leur activité socio-professionnelle. Le parcours médico-social des personnes atteintes de SFC est donc souvent très éprouvant. Afin d'obtenir de l'aide pour les différentes démarches, il est conseillé de prendre contact avec une association de malades et/ou avec l'assistance sociale de l'hôpital, qui pourront être des intermédiaires précieux entre le malade et les organismes d'aides (juridiques, psychologiques, social).

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Pierre-Yves HATRON

Centre de référence de la sclérodermie systémique
CHRU Hôpital Claude Huriez, Lille

Association Française
du Syndrome de Fatigue Chronique
et de Fibromyalgie

Le syndrome de Gilles de la Tourette

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Gilles de la Tourette. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Gilles de la Tourette ?

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une maladie neurologique à composante génétique caractérisée par des tics involontaires, soudains, brefs et intermittents, se traduisant par des mouvements (tics moteurs) ou des vocalisations (tics sonores). Il s'ajoute fréquemment un ou plusieurs troubles du comportement : déficit de l'attention-hyperactivité, troubles obsessionnels compulsifs, crises de panique ou de rage, troubles du sommeil ou de l'apprentissage. Le SGT a été décrit pour la première fois au XIXe siècle par le neurologue français Georges Gilles de la Tourette.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment donné) du SGT est estimée à 1 sur 2000. Cette estimation passe à 1 sur 200 si les formes mineures comprenant les tics transitoires ou chroniques sont inclus dans la définition de la maladie.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le SGT apparaît durant l'enfance et touche plus souvent les garçons que les filles, quelle que soit leur origine géographique.

A quoi est-il dû ?

La cause exacte du SGT n'est pas connue. Cette maladie présente vraisemblablement une forte composante génétique à l'origine d'un terrain familial. Plusieurs gènes sont impliqués (maladie génétique polygénique) mais n'ont pas encore été identifiés. Il est fortement suggéré que certains facteurs environnementaux contribuent à l'apparition de ce syndrome : événements ayant eu lieu avant, pendant ou juste après la naissance, facteurs toxiques, stress, réactions immunitaires. Pour ce dernier facteur, il semblerait qu'une réponse anormale du système immunitaire

lors d'infections répétées à streptocoques, pourrait être à l'origine de tics. Ainsi, l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux serait responsable de la variabilité des manifestations du SGT.

Est-il contagieux ?

Le SGT n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Le SGT se manifeste de façon très variable d'un individu à l'autre. Il débute généralement durant l'enfance avec l'apparition de tics qui apparaissent peu à peu et peuvent passer inaperçus au début. Les instituteurs sont souvent les premières personnes à noter un comportement particulier chez les enfants atteints du SGT. La fréquence, le type de tics ainsi que la partie du corps impliquée varient au cours du temps. Les tics moteurs apparaissent les premiers et touchent généralement au début le visage, la tête et les épaules. Les tics sonores sont plus tardifs, ils apparaissent quelques semaines ou mois après les tics moteurs.

Un tic particulier peut être présent pendant quelque temps puis cesser brutalement et céder la place à un autre tic. Tous les tics ne sont pas développés chez une même personne atteinte du SGT, ils peuvent se modifier, s'arrêter puis reprendre. Leur intensité est variable d'une période à l'autre.

Les tics sont incontrôlables et surviennent souvent en rafale. Ils sont précédés par une sensation d'inconfort psychologique et physique soulagée par la production du tic. Par exemple, cette sensation particulière peut être une envie de se gratter la gorge avant un tic de grognement ou de raclement de gorge. Le stress, la fatigue, l'anxiété et les excitants augmentent l'intensité ou la fréquence des tics tandis que le sommeil, le plaisir sexuel, l'alcool ou des activités nécessitant de la concentration les diminuent. De nouveaux tics peuvent se développer au détriment des anciens, une personne atteinte du SGT peut adopter les tics d'une autre personne porteuse du syndrome.

Les tics peuvent être contrôlés volontairement pendant quelques instants voire quelques heures mais après la période de suppression, ils réapparaissent avec une intensité et une fréquence plus importante qu'à l'accoutumée.

Tics moteurs

Les tics moteurs, liés à des contractions musculaires involontaires, peuvent être simples ou complexes. Les tics moteurs simples se caractérisent par des mouvements soudains, rapides et sans signification : clignement des yeux, haussement d'épaules, crispation de la bouche, secousse de la tête. Ces tics impliquent un seul muscle ou un petit groupe de muscles.

Les tics moteurs complexes sont des manifestations motrices plus coordonnées et plus compliquées et peuvent ressembler à des mouvements volontaires mais qui ne sont pas appropriés au contexte dans lequel ils sont réalisés : toucher, sentir, frapper, gestes obscènes (copropraxie) ou imitation des mouvements effectués par quelqu'un d'autre (échopraxie).

Tics sonores

Les tics sonores peuvent également être simples ou complexes. Les tics sonores simples les plus fréquents sont des bruits émis par la bouche ou le nez : reniflement, grognement, raclement de gorge, cris, rires involontaires ou clappement avec la langue par exemple.

Les tics sonores complexes ont un sens linguistique et peuvent être la répétition de mots ou

syllabes prononcées soit par la personne atteinte elle-même (palilalie), soit par quelqu'un d'autre (écholalie), ou encore l'utilisation involontaire d'un langage grossier ou obscène (coprolalie). La coprolalie est l'un des tics sonores les plus handicapants mais concerne moins de 20% des cas, aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte.

Certaines personnes atteintes du SGT présentent une forme plus sévère qui associe aux tics moteurs et sonores caractéristiques de ce syndrome des troubles comportementaux variables. Parfois ces troubles peuvent être les premières manifestations du SGT, avant l'apparition des tics.

Des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sont très souvent associés et sont plus fréquents chez les filles. Ils se manifestent d'abord comme une idée récurrente (obsession) qui mobilise l'esprit jusqu'à ce qu'une action (compulsion) soit entreprise dans le but d'y mettre fin. Ces préoccupations sont souvent associées à un besoin de perfection, à une recherche de symétrie. Parfois, certains enfants insistent pour que leurs parents répètent plusieurs fois une même phrase jusqu'à ce qu'elle « sonne » bien.

Egalement souvent associés, les déficits d'attention, avec hyperactivité ou non, touchent plus souvent les garçons que les filles. Les enfants ont du mal à rester concentrés longtemps ou à terminer ce qu'ils ont commencé. Ils sont distraits, passent d'une activité à l'autre sans arrêt et ne peuvent intégrer qu'une seule consigne à la fois. Ils sont souvent lunatiques, changeant d'humeur régulièrement et de façon imprévisible.

Des crises de rage sont aussi possibles, l'enfant perd le contrôle de lui-même et s'en prend aux objets qui l'entourent pour soulager cette colère. Souvent, il ne se souvient pas de ses actes juste après la crise.

Les automutilations peuvent également êtres associées aux tics et leur sévérité est souvent corrélée à la sévérité des tics : se frapper, se cogner la tête, se précipiter volontairement vers un obstacle, se mettre le doigt dans l'œil par exemple.

D'autres manifestations se retrouvent également dans le SGT : des troubles oppositionnels qui se traduisent par un ensemble de comportement d'opposition, de désobéissance, de provocation, des troubles anxieux, des troubles du sommeil ou encore des migraines.

Enfin, les enfants atteints du SGT présentent souvent des troubles de l'apprentissage avec des problèmes d'écriture (dysgraphie) ou de lecture. Ils peuvent avoir des problèmes dits « visuo-moteurs » : l'enfant montre une certaine lenteur à recopier sur le papier des informations visuelles alors qu'il comprend correctement cette information.

La sévérité du SGT est le plus souvent fonction de la présence ou non de ces troubles comportementaux associés plutôt que fonction de la sévérité des tics eux-mêmes.

Le schéma ci-dessous permet d'avoir une vision globale du SGT et des manifestations qui lui sont associées :

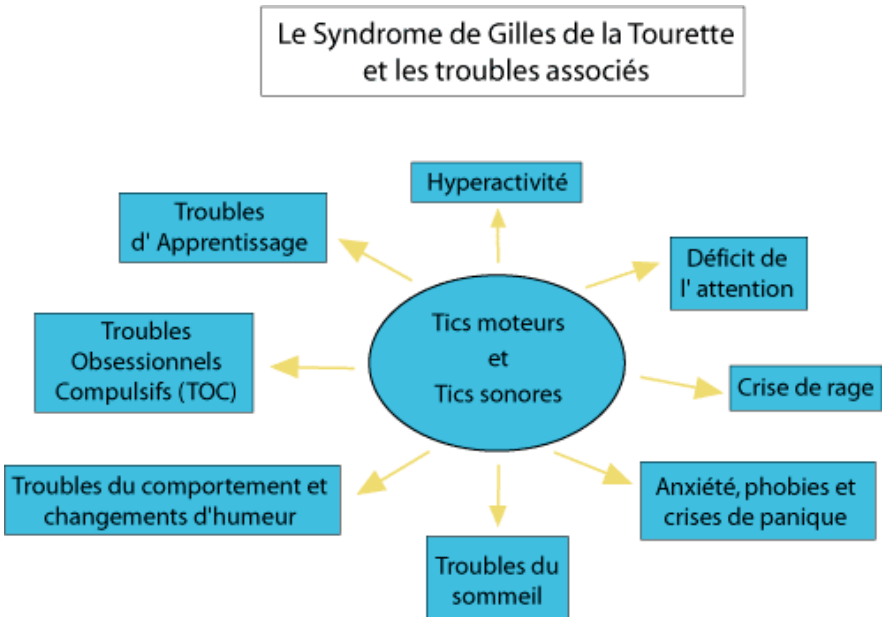


Schéma du soleil : Le syndrome de Gilles de la Tourette et les troubles associés.
Reproduit d'après http://www.france-tourette.org/soleil.htm

Comment expliquer les symptômes ?

Le SGT serait dû à un dysfonctionnement biochimique dans le cerveau, au niveau des noyaux gris centraux. Ces cellules produisent une substance chimique (neurotransmetteur) qui intervient dans la communication entre les cellules nerveuses. Le dérèglement d'un ou plusieurs neurotransmetteurs semblent mis en cause dans le SGT, principalement la dopamine. Certains avancent que le dysfonctionnement pourrait avoir lieu dans le lobe frontal du cerveau, région impliquée dans l'autocontrôle et l'inhibition de nos comportements et la planification de nos actions.

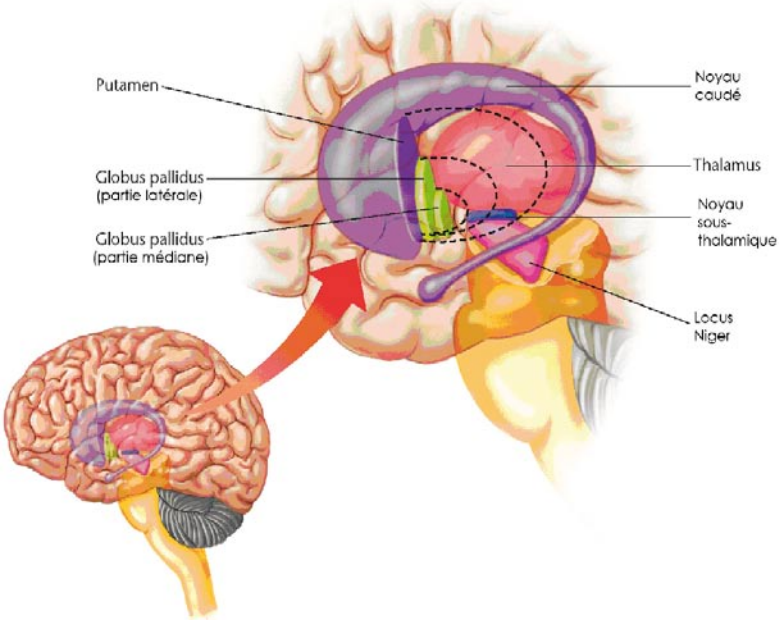


Schéma des noyaux gris centraux : Les noyaux gris centraux comprennent : le putamen, le globus pallidus, le noyau caudé, le noyau sous-thalamique et le Locus Niger.
Adapté d'après : http://cti.itc.virginia.edu/~psyc220/kalat/JK246.fig8.15.basal_ganglia.jpg

Quelle est son évolution ?

Les tics apparaissent généralement dans les premières années de scolarisation. Leur sévérité et leur fréquence augmentent jusqu'à l'adolescence puis diminuent à l'âge adulte. Parfois, à la puberté, certains verront une diminution significative des manifestations de la maladie allant parfois jusqu'à des périodes sans aucun tic. A l'âge adulte, la personne atteinte apprend à mieux contrôler son environnement et modifie plus facilement ses tics pour les rendre socialement acceptables et moins apparents. Les troubles comportementaux associés peuvent également se manifester à l'âge adulte.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Gilles de la Tourette ?

La description, l'observation des tics ainsi que l'histoire de leur évolution permettront au médecin de poser le diagnostic du SGT. La présence d'un problème psychologique ou comportemental ou une histoire familiale de manifestations similaires de la maladie renforcera celui-ci.

Des critères précis ont été définis pour le diagnostic du SGT :

- Présence de plusieurs tics moteurs et d'au moins un tic sonore à un certain moment mais pas obligatoirement en même temps.

- Présence des tics plusieurs fois par jour, presque tous les jours ou par intermittence pendant au moins un an, sans intervalle libre de tics pendant plus de trois mois consécutifs.

- nature, localisation, nombre, complexité et intensité des tics, variables au cours du temps.

- Apparition des tics avant l'âge de 18 ans.

- Absence d'autres causes identifiables.

D'autres types de tics sont parfois inclus dans la définition de la maladie : ce sont les tics transitoires et les tics chroniques. Ils répondent aux critères énumérés ci-dessus, sauf au premier : en effet, les tics transitoires présentent une durée inférieure à 1 an et les tics chroniques sont des tics soit moteurs ou soit sonores, unique ou multiples, mais sans coexistence entre les deux.

L'inclusion ou non de ces tics transitoires ou chroniques dans la définition du SGT explique en partie les grandes variations dans l'estimation de la fréquence (prévalence) de la maladie.

Actuellement, il n'existe pas de test pour diagnostiquer le SGT. Parfois, des examens neurologiques complémentaires (électroencéphalogramme, scanner) ou certaines analyses sanguines peuvent être réalisés pour écarter l'éventualité d'autres maladies qui se caractérisent aussi par des mouvements anormaux.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le SGT peut être confondu avec des maladies héréditaires également associées à des tics ou des mouvements anormaux: les dystonies généralisées, la maladie de Huntington, la neu-

roacanthocytose, la sclérose tubéreuse ou encore la maladie de Wilson ainsi que certaines affections chromosomiques : syndrome de Klinefelter, syndrome de l'X fragile par exemple. Le contrôle transitoire des tics présents dans le SGT permet de le différentier des autres maladies pour lesquelles cela n'est pas possible. La schizophrénie et les syndromes autistiques doivent aussi être distingués du SGT. Enfin, des médicaments ainsi que certaines infections peuvent être à l'origine de tics qui ne doivent pas être confondus avec ceux du SGT.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

On sait que le SGT présente une composante génétique importante et un pourcentage élevé de personnes atteintes de ce syndrome a un ou plusieurs parents proches également atteints. L'étude génétique de ces familles a montré que le risque pour un proche d'être également atteint est d'environ 10%.

Le mode de transmission du SGT n'est pas clairement établi. Il a été suggéré une transmission autosomique dominante ce qui implique qu'une personne atteinte a un risque sur deux de transmettre ce syndrome à ses enfants. Cependant, il semblerait qu'une transmission des deux parents soit impliquée. De plus, les différents gènes suspectés pourraient, selon leur provenance, du père ou de la mère, influencer différemment la sévérité des manifestations de la maladie.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Non, actuellement il n'est pas possible de réaliser un diagnostic prénatal puisque les gènes impliqués dans le SGT n'ont pas encore été identifiés.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement à même de guérir du SGT mais les traitements disponibles permettent généralement d'en atténuer les manifestations. Cependant, la plupart des enfants souffrant du SGT présentent des tics légers et n'ont pas besoin de traitement. Celui-ci devient nécessaire si les tics sont plus importants et altèrent considérablement leur vie quotidienne ou si l'enfant est malheureux et a du mal à gérer les manifestations de la maladie à l'école ou dans sa vie privée.

Des médicaments tels que les agonistes dopaminergiques (pergolide, ropinirole), les agonistes GABAergiques (clonazepam), les agonistes alpha2-adrénergiques (clonidine, guanfacine) sont généralement utilisés lorsque les tics sont légers. Pour les tics modérés à sévères, les neuroleptiques classiques (pimozide, halopéridol, tiapride, phéniothazine) ou atypiques (rispéridone, olanzapine, aripiprazole) sont plutôt utilisés.

Les troubles du comportement peuvent également être atténués par un traitement médicamenteux agissant au niveau de la production des neurotransmetteurs. Pour les troubles obsessionnels compulsifs, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont prescrits tandis que des agents noradrénergiques (amoxétine) ou des stimulants comme la ritaline sont indiqués dans les déficits d'attention-hyperactivité.

Enfin l'information de la personne atteinte du SGT et de son entourage (enseignants, famille…) joue un rôle fondamental dans le traitement de ce syndrome. Il permet la dédramatisation de la maladie et une meilleure intégration dans la vie sociale. En effet, il est très important de faire comprendre à l'entourage que ces tics sont involontaires et ne peuvent pas être contrôlés de manière continue.

Quels sont les risques du traitement ?

Le traitement médicamenteux doit être mis en place seulement lorsqu'il est vraiment nécessaire. En effet, la plupart des médicaments entraînent des effets secondaires assez importants : prise de poids considérable, disparition des règles, fatigue importante ou apparition d'un état dépressif.

La ritaline, prescrite pour le traitement des déficits d'attention-hyperactivité, peut temporairement augmenter les tics.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Souvent, une psychothérapie régulière est complémentaire du traitement du SGT. Les thérapies comportementales (relaxation, modification des habitudes) peuvent également améliorer les tics, principalement lorsque le traitement médicamenteux n'apporte pas ou peu d'effets bénéfiques. Dans tous les cas, un soutien psychologique peut aider à surmonter les difficultés quotidiennes entraînées par des tics trop gênants.

Comment se faire suivre ?

D'une manière générale, le médecin organisera la surveillance régulière pluridisciplinaire qui dépendra principalement des troubles associés aux tics, s'ils sont présents.

Lorsqu'un traitement médicamenteux a été mis en place, le dosage de celui-ci ainsi que l'apparition des effets secondaires devront être surveillés.

En présence d'un trouble de l'apprentissage, un soutien scolaire particulier est souvent nécessaire ainsi qu'un suivi orthophonique en cas de problème d'élocution ou d'écriture. Les performances scolaires sont également évaluées tout au long de l'enfance et l'adolescence.

En cas de troubles du comportement ou de troubles psychiatriques, une consultation chez un psychologue ou un psychiatre est conseillée et un suivi à long terme permettra de limiter ces manifestations.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Dans la majorité des cas le SGT n'a pas de conséquences importantes sur la vie sociale, scolaire ou professionnelle des personnes atteintes par ce syndrome.

Un rendez-vous avec le médecin et/ou le psychologue scolaire est conseillé afin de discuter des problèmes éventuels pouvant se manifester durant la scolarité et de leur prise en charge, et certains enfants auront besoin d'une surveillance scolaire particulière. Des solutions, souvent bénéfiques, pourront aider à son intégration : utilisation d'un magné-

tophone, d'une machine à écrire ou d'un ordinateur pour les problèmes d'écriture ou de lecture par exemple. Dans certains cas, un tutorat individuel ou une assistance pédagogique à domicile pourront être envisagés.

A l'âge adulte, lorsque les tics sont très invalidants ou lorsqu'un trouble du comportement est associé aux tics, des problèmes au niveau de l'insertion sociale peuvent également se poser.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Actuellement, les chercheurs visent à localiser les gènes responsables du SGT et à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les manifestations de la maladie afin d'en améliorer le traitement. Récemment, une étude a montré l'implication du gène *SLITRK1* dans les manifestations du SGT.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Philippe Damier

Consultation multidisciplinaire des mouvements anormaux (maladie de Gilles de la Tourette, dystonie)
Consultation de neurologie - Clinique neurologique
CHU Hôpital Guillaume et René Laënnec, Nantes

Association Française pour le Syndrome Gilles de la Tourette

Le syndrome de Guillain-Barré

Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire
Polyradiculonévrite aiguë post-infectieuse

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Guillain-Barré. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Guillain-Barré ?

Le syndrome de Guillain-Barré est une atteinte des nerfs périphériques (*voir plus loin*) caractérisée par une faiblesse voire une paralysie progressive, débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les muscles de la respiration puis les nerfs de la tête et du cou. Ce syndrome est aussi appelé polyradiculonévrite aiguë inflammatoire, ou encore polyradiculonévrite aiguë post-infectieuse car il survient souvent après une infection. Dans la majorité des cas, les personnes atteintes récupèrent leurs capacités physiques au bout de 6 à 12 mois.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

En France, son incidence (nombre de nouveaux cas par an) est de 1 à 2 sur 10 000 personnes.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Guillain-Barré touche les personnes des deux sexes, mais il est un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Sa fréquence augmente légèrement avec l'âge, mais il peut survenir à n'importe quel moment de la vie. Les enfants de moins de 5 ans sont toutefois très rarement atteints. Le syndrome de Guillain-Barré est présent dans toutes les populations.

A quoi est dû le syndrome de Guillain-Barré ? Comment expliquer les symptômes ?

Le syndrome de Guillain-Barré est dû à une atteinte des nerfs périphériques, qui sont les fibres nerveuses (sortes de « câbles ») qui transmettent les informations depuis le cerveau ou la moelle épinière (système nerveux central) vers les muscles ou les organes des sens

(nerfs moteurs ou sensitifs respectivement) ou vers les organes internes (système nerveux autonome). Tous les nerfs commandant les mouvements des membres ou des muscles respiratoires peuvent donc être touchés. Ces nerfs sont constitués de fibres recouvertes d'une gaine isolante, appelée myéline (*figure 1*), comparable à l'isolant recouvrant les fils électriques. La myéline assure le bon fonctionnement des nerfs et favorise la transmission du message nerveux. Dans le syndrome de Guillain-Barré, la myéline est altérée voire détruite (on parle de démyélinisation). Cette altération entraîne un ralentissement (ou un « court-circuit ») de la transmission du signal nerveux, responsable des symptômes de faiblesse et de sensations anormales. Si la transmission nerveuse est trop lente, ou si elle se bloque, le malade peut même être paralysé.

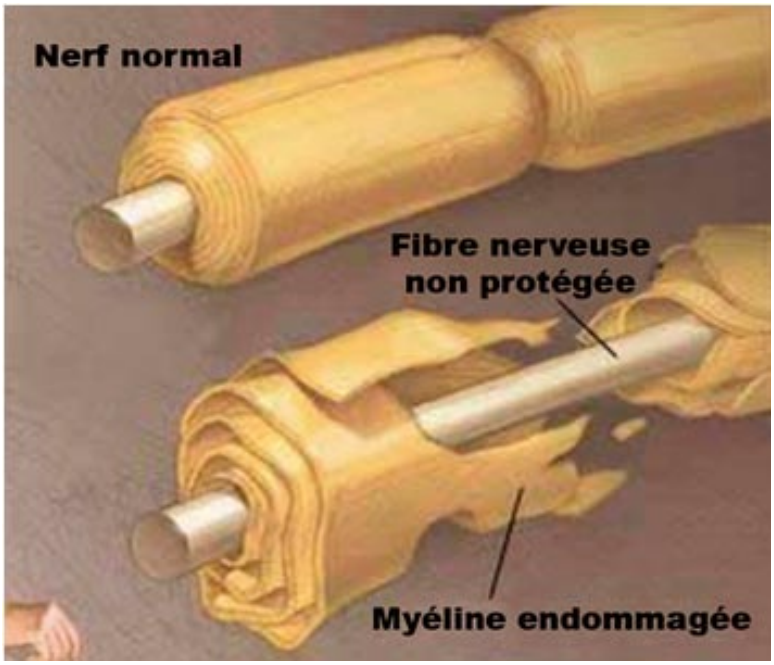


Figure 1
La gaine de myéline entourant les nerfs périphériques est endommagée au cours du syndrome de Guillain-Barré.
(http://www.mayoclinic.com/health/guillain-barre-syndrome/DS00413/DSECTION=2)

La cause exacte du syndrome de Guillain-Barré n'est pas connue, mais la démyélinisation a probablement une origine auto-immune : les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « étrangers » (bactéries, virus...), se retournent contre l'organisme lui-même et l'attaquent. Plus précisément, l'organisme produit des anticorps (molécules de défense) nocifs, appelés auto-anticorps, qui endommagent la myéline et occasionnent des réactions inflammatoires douloureuses.

On ne sait pas encore pour quelle raison les défenses immunitaires se dérèglent, mais il est probable qu'une infection soit à l'origine de la réaction excessive et anormale du système immunitaire. En effet, environ deux tiers des personnes atteintes d'un syndrome de Guillain-Barré ont souffert d'une infection virale ou bactérienne dans les jours ou les semaines précédant le début des symptômes. Ces infections peuvent aller d'un rhume banal à des maux de gorge en passant par des troubles gastriques et intestinaux. Les cytomégalovirus et le virus d'Epstein Barr (virus de la mononucléose infectieuse) semblent souvent en cause. La principale bactérie incriminée est *Campylobacter pilori* (responsable de certaines gastro-entérites). Toutefois, les mécanismes par lesquels les virus ou les bactéries provoquent chez

certaines personnes un syndrome de Guillain-Barré n'ont pas encore été élucidés.

Exceptionnellement, le déclenchement du syndrome peut également être lié à la prise de certains médicaments (comme la streptokinase, le danazol, le captopril...). Bien que plusieurs vaccins aient été incriminés, aucune étude n'a permis de confirmer leur rôle dans le déclenchement de la maladie.

Est-elle contagieuse ?

Non, le syndrome de Guillain-Barré n'est pas une maladie contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Le syndrome de Guillain-Barré se manifeste par des symptômes de sévérité très variable d'une personne à l'autre. Chez certaines personnes, il peut même passer inaperçu ou être assimilé à une maladie virale banale. Il évolue en trois phases, succédant à un épisode infectieux (de type grippe, angine ou gastro-entérite).

Le syndrome de Guillain-Barré atteint les nerfs permettant de percevoir les sensations (chaleur, froid, etc.), ainsi que ceux commandant les mouvements musculaires (pour marcher, respirer, avaler, parler, etc.).

- Les premiers symptômes comprennent donc des sensations anormales telles qu'engourdissement, picotements, fourmillements, sensations de décharge électrique ou de vibrations, se manifestant surtout dans les pieds et les mains. Une faiblesse musculaire d'intensité variable, allant jusqu'à une paralysie d'un membre, survient également, d'abord dans les pieds, puis « remonte » vers les membres supérieurs et la tête (visage et cou). De manière générale, l'atteinte est symétrique (elle concerne les deux côtés du corps en même temps) et progresse rapidement.

Des douleurs intenses ou des crampes peuvent apparaître surtout au niveau du dos, des fesses et des cuisses. Elles peuvent même constituer les premiers symptômes.

Différents nerfs peuvent être touchés au niveau de la tête, ayant des conséquences diverses : paralysie du mouvement des yeux ou des muscles du visage, gêne ou difficulté à avaler ... Dans ce dernier cas, le malade est sujet à des fausses routes (passage des aliments ou de la salive dans les voies respiratoires), parfois graves car elle peuvent conduire à un étouffement.

Les nerfs contrôlant le diaphragme, principal muscle respiratoire, peuvent aussi être atteints, empêchant le malade de respirer correctement. Le recours à une ventilation artificielle est parfois nécessaire pendant quelque temps.

Cependant, il est impossible de connaître à l'avance l'importance des paralysies, qui varie beaucoup d'un malade à l'autre.

Cette première phase du syndrome dure le plus souvent entre une à trois semaines, parfois un mois, et le malade doit parfois être hospitalisé en réanimation. En effet, si les muscles respiratoires ou les muscles contrôlant la déglutition sont atteints, une surveillance médicale étroite s'impose pour éviter les complications graves.

- A cette phase du syndrome succède un « plateau » de durée variable (quelques jours à quelques semaines), au cours duquel les symptômes se stabilisent. Alors que les paralysies sont maximales, d'autres symptômes peuvent apparaître, liés à l'atteinte du système nerveux dit autonome, qui contrôle les fonctions « automatiques » (c'est-à-dire non volon-

taires) du corps, comme la pression sanguine, le fonctionnement de la vessie et du tube digestif, la sudation, etc.

Ces manifestations comprennent le plus souvent :

- une accélération des battements cardiaques (tachycardie) ou au contraire un ralentissement (bradycardie)

- des problèmes de régulation de la tension artérielle avec des chutes brutales de cette dernière (hypotension) ou au contraire une augmentation anormale (hypertension).

- plus rarement, un ralentissement du transit digestif avec des risques de constipation.

En outre, pendant toute cette phase, on peut observer des complications survenant fréquemment chez des malades hospitalisés en réanimation pendant une longue période en position couchée : risque de formation de caillots sanguins dans les veines des jambes (phlébites), et risque d'infections, surtout respiratoires et urinaires.

- La dernière phase du syndrome est la phase de récupération, au cours de laquelle les symptômes régressent. Cette phase dure plusieurs mois. La récupération peut être totale mais certaines séquelles peuvent persister, en fonction de la sévérité du syndrome.

Variante du syndrome de Guillain-Barré

Une maladie proche du syndrome de Guillain-Barré (le syndrome de Miller-Fischer) pourrait représenter une forme variante localisée. Le syndrome de Miller-Fischer associe une paralysie des mouvements des yeux (ophtalmoplégie), une incoordination des mouvements (ataxie) et une absence de réflexes (aréflexie). Cette affection, qui succède également à un syndrome infectieux (dû le plus souvent à une bactérie appelée *Campylobacter jejuni* et responsable d'une gastro-entérite), peut avoir la même évolution que le syndrome de Guillain-Barré classique. Elle est généralement traitée comme le syndrome de Guillain-Barré.

Quelle est son évolution ?

La sévérité du syndrome de Guillain-Barré est très variable, tout comme son évolution.

Les formes sévères nécessitent une hospitalisation d'urgence en réanimation, en raison des difficultés respiratoires potentielles, du risque de fausses routes, des fluctuations du rythme cardiaque et de la tension artérielle potentiellement dangereuses.

Dans de rares cas, le décès peut survenir suite à un arrêt cardiaque, ou à des complications observées chez les malades gardés longtemps en réanimation (infections, caillots sanguins...). Le risque de décès augmente avec l'âge.

Dans près de 85 % des cas, la récupération est totale au bout de six à douze mois, car la gaine de myéline se reconstruit peu à peu.

Dans les cas sévères, la rééducation peut être longue, et environ 10 % de l'ensemble des personnes atteintes gardent des séquelles. En effet, il arrive qu'en plus de la myéline, la fibre nerveuse elle-même soit endommagée, et ce de façon irréversible. Les séquelles peuvent inclure une diminution de la sensibilité au toucher, une persistance des fourmillements ou de la faiblesse musculaire, surtout dans les pieds ou les mains.

Enfin, les rechutes sont possibles, mais rares (5 % des cas).

En règle générale, l'évolution est d'autant plus favorable que le malade est jeune, que les signes sont modérés et que la phase de plateau est courte.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Guillain-Barré ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic du syndrome de Guillain-Barré est suspecté à partir des symptômes, qui incitent à consulter un médecin rapidement. Deux examens complémentaires sont utiles :

- La ponction lombaire : elle consiste à prélever le liquide circulant autour de la moelle épinière (le liquide céphalo-rachidien) pour rechercher une élévation anormale de protéines évocatrice du syndrome de Guillain-Barré. La ponction lombaire se fait à l'aide d'une aiguille au niveau de la colonne vertébrale dans le bas du dos, éventuellement sous anesthésie locale.

- L'électromyogramme (EMG) : cet examen permet d'évaluer le fonctionnement des nerfs et des muscles à l'aide d'électrodes (se présentant comme des petites aiguilles). Dans le syndrome de Guillain-Barré, l'électromyogramme révèle que les muscles fonctionnent bien, mais que les nerfs qui leur donnent les ordres sont endommagés. En effet, la démyélinisation se traduit par des signes électriques particuliers qui permettent de confirmer le diagnostic.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

Le syndrome de Guillain-Barré peut être confondu avec des maladies touchant la moelle épinière (« cordon » situé à l'intérieur de la colonne vertébrale, qui prolonge le cerveau et permet d'acheminer les messages nerveux provenant du cerveau aux différentes parties du corps). Dans ce cas, une IRM (imagerie par résonance magnétique) peut permettre de faire la différence.

Certaines affections, dont les symptômes sont proches de ceux observés dans le syndrome de Guillain-Barré, peuvent également poser des problèmes de diagnostic aux médecins : intoxications médicamenteuses, porphyries, botulisme, maladie de Lyme... Elles nécessitent le recours à des examens complémentaires spécifiques.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, le syndrome de Guillain-Barré ne peut pas être dépisté.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Il est possible que certains gènes prédisposent au syndrome de Guillain-Barré, ce qui signifie que les personnes possédant ces gènes sont plus susceptibles que les autres de développer la maladie. Cependant, les cas familiaux (plusieurs personnes atteintes au sein d'une même famille) sont exceptionnels. Ainsi, le syndrome de Guillain-Barré n'est en aucun cas directement transmis des parents aux enfants. Ce n'est donc pas une maladie héréditaire.

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont ses risques ?

Le syndrome de Guillain-Barré nécessite une hospitalisation immédiate. En effet, il est important de traiter la maladie le plus rapidement possible, avant que les lésions des nerfs soient trop importantes.

Deux traitements principaux, d'efficacité comparable, permettent de limiter le processus d'endommagement des nerfs, et de ce fait de limiter la sévérité du syndrome.

- La plasmaphérèse, qui est une sorte de « nettoyage » du sang du malade, consiste à remplacer le plasma (partie liquide du sang, auquel on a ôté les cellules comme les globules rouges, blancs...) du malade par du plasma sain. Cette technique permet d'éliminer du sang du malade les auto-anticorps détruisant la myéline. Plusieurs séances d'environ 2 heures sont nécessaires.

- L'autre traitement couramment utilisé est l'injection d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Le terme immunoglobuline est un synonyme d'anticorps. Cette technique consiste à injecter au malade (sous forme de perfusion) des anticorps issus du sang de plusieurs donneurs. Par des mécanismes encore mal connus, ces IgIV neutralisent les auto-anticorps néfastes probablement à l'origine du syndrome.

Ce traitement est plus facile à administrer que la plasmaphérèse, et ses effets secondaires sont rares. Il s'agit surtout de réactions allergiques, de douleurs musculaires, de fièvre et de maux de tête survenant pendant la perfusion, ainsi que de maux de tête et de vomissements environ 24 heures après la perfusion.

Enfin, l'ensemble des symptômes liés au syndrome de Guillain-Barré doit être traité pour soulager le malade.

Difficultés respiratoires

Environ un quart des malades, pendant la phase initiale de la maladie, souffre d'une atteinte des nerfs contrôlant la respiration. Cette atteinte, qui peut survenir rapidement, peut être très dangereuse si elle n'est pas prise en charge (puisque le malade peut brutalement cesser de respirer).

Une fois hospitalisé, le malade est placé sous étroite surveillance, et des tests mesurant sa capacité respiratoire sont effectués quotidiennement. En cas d'atteinte respiratoire trop importante, une ventilation assistée est instaurée. Il s'agit le plus souvent d'une intubation, c'est-à-dire l'introduction par la bouche ou le nez d'un tube insufflant de l'air dans les voies respiratoires (trachée).

Les sécrétions des bronches ont tendance à s'accumuler (puisque le malade n'arrive pas à tousser efficacement), ce qui peut entraîner des infections respiratoires (pneumonie).

Des aspirations des bronches et des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons destinée à « drainer » les sécrétions bronchiques, sont généralement mises en place pour faire tousser et expectorer le malade.

Dans certains cas, notamment si une ventilation assistée prolongée est nécessaire, une trachéotomie temporaire peut être réalisée : il s'agit d'une intervention consistant à créer un orifice dans la trachée, à travers lequel un tube est introduit, pour faciliter la respiration. Elle n'est pas systématique et s'envisage au cas par cas.

Il faut noter que les malades sous respiration artificielle ne peuvent pas parler mais restent conscients et peuvent communiquer par d'autres moyens.

Le malade reste sous ventilation artificielle jusqu'à ce que ses muscles respiratoires permettent à nouveau d'assurer la respiration de manière autonome.

Troubles de la déglutition

Si des troubles de la déglutition sont présents et que le malade ne peut plus s'alimenter sans risque de fausse route, une sonde gastrique est mise en place. Il s'agit d'un tube souple passé par le nez et qui descend jusqu'à l'estomac, à travers duquel de la nourriture liquide est introduite.

Problèmes liés à l'hospitalisation

Le fait de rester allongé pendant une longue période peut entraîner des complications, comme des escarres (plaies survenant surtout au niveau des fessiers et des talons en raison de la pression exercée sur ces zones par le corps du malade). Le personnel soignant procède donc à des changements de position fréquents du malade pour prévenir les escarres et diminuer la douleur. La prise de médicaments anti-coagulants et le port de bas de contention permettent de limiter le risque de formation d'un caillot de sang dans les veines (phlébite) au niveau des jambes.

Tension artérielle

Dans le syndrome de Guillain-Barré, on peut observer des variations de la tension artérielle (qui augmente ou diminue) ainsi que des variations du rythme cardiaque (anormalement lent ou rapide). Plusieurs médicaments sont disponibles pour traiter ces différents symptômes.

Traitement de la douleur

Parfois, quand la douleur est intense, en particulier à la phase initiale, le recours à des médicaments anti-douleur (antalgiques) est nécessaire.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Afin de retrouver sa force musculaire, des exercices de kinésithérapie et de physiothérapie sont indispensables et peuvent être mis en place dès le début de la maladie.

Des exercices passifs (massages par exemple) sont utilisés pendant la phase la plus grave de la maladie et sont suivis par des exercices actifs lorsque la personne retrouve un peu de force. Les exercices de rééducation permettent ainsi de renforcer les bras et les jambes, de réapprendre à exécuter les activités de la vie quotidienne (à l'aide d'un ergothérapeute), et de prévenir les complications des paralysies (raideur des articulations, rétraction des muscles et des tendons).

La kinésithérapie et la physiothérapie doivent être poursuivies s'il y a des séquelles importantes. Au besoin, des appareils orthopédiques peuvent également être prescrits pour assurer le soutien et l'équilibre.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

La plasmaphérèse ou l'injection d'IgIV, si elles sont mises en place rapidement, permettent de limiter la détérioration respiratoire et l'extension des paralysies. Le traitement permet par conséquent de réduire la durée de l'hospitalisation et de favoriser la récupération.

Le syndrome de Guillain-Barré peut survenir pendant la grossesse. Même dans les formes sévères, il n'augmente pas le risque de fausse couche ni celui de mort fœtale. Il n'affecte pas non plus le développement du bébé, et le traitement par immunoglobulines peut être suivi sans danger. Par ailleurs, la grossesse ne modifie pas l'évolution du syndrome de Guillain-Barré et l'accouchement peut se faire par voie basse, même en cas de paralysie de la mère.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

L'évolution des paralysies et la perte progressive d'autonomie crée un état d'anxiété et d'inquiétude. L'état du malade peut se dégrader très vite, nécessitant des mesures de réanimation impressionnantes (intubation, monitoring du rythme cardiaque...). Le découragement et le renoncement peuvent s'installer, surtout lorsque les progrès tardent à arriver, et qu'il existe des séquelles potentielles.

Un soutien psychologique peut donc être nécessaire pour le malade et ses proches.

Comment se faire suivre ?

Le suivi du syndrome de Guillain-Barré est assuré dans les services hospitaliers de neurologie. La récupération des capacités physiques, très lente, nécessite un suivi de plusieurs mois et parfois jusqu'à un an ou plus. Le rythme des consultations sera fixé par le médecin qui appréciera les progrès du malade. La kinésithérapie doit être poursuivie aussi longtemps que nécessaire car des progrès peuvent encore être effectués plusieurs mois après la rémission.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Tout antécédent médical de la personne malade doit être communiqué à l'équipe soignante. En effet, le diabète, l'hypertension et toute maladie cardio-vasculaire ou rénale, peuvent se compliquer lors du syndrome de Guillain-Barré. Des mesures particulières (adaptation des doses, changement des traitements...) peuvent être nécessaires pour éviter ces complications.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'existe aucune forme de prévention pour le syndrome de Guillain-Barré.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de Guillain-Barré retentit pendant longtemps sur la vie du malade. Qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte, la maladie a un impact émotionnel, social et financier sur les proches, conjoint ou parents. Ces derniers subissent une anxiété importante liée à la dégradation soudaine de l'état de santé du malade. La peur du lendemain est également très présente pendant toute la durée des troubles.

La cessation de l'activité professionnelle pendant plusieurs mois peut être nécessaire dans

les formes graves du syndrome de Guillain-Barré. Par la suite, s'il y a des séquelles, et selon leur gravité, une réorientation professionnelle ou un réaménagement du temps de travail peuvent être envisagés.

Pour les enfants, la scolarité est perturbée pendant la durée de la maladie. Des mesures spéciales, temporaires, peuvent être nécessaires. L'enseignement à domicile ou par correspondance sont des moyens qui permettent le maintien du contact avec le milieu scolaire durant la convalescence.

Quand l'évolution de la maladie est favorable, les activités sportives peuvent être reprises progressivement.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche vise à mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la démyélinisation, et à mettre en place des traitements plus efficaces.

L'efficacité de la plasmaphérèse et de l'injection d'immunoglobulines est également évaluée.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes souffrant du syndrome de Guillain-Barré peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Cette prise en charge peut être maintenue en cas de séquelles neurologiques graves.

Dans ce cas, les malades ont la possibilité d'obtenir une allocation de personne handicapée en déposant un dossier auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Francis Bolgert

Service de Réanimation Neurologique
Hôpital la Pitié Salpêtrière, Paris

Association des Paralysés de France

Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes

Le syndrome de Joubert

Le syndrome de Joubert-Boltshauser

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Joubert. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Joubert ?

Le syndrome de Joubert est une affection d'origine génétique touchant le cervelet et le tronc cérébral, deux organes situés à la base du cerveau (voir figure 1). La maladie se caractérise chez le nourrisson, dans sa forme complète, par l'existence d'une hypotonie (enfant trop mou), de troubles du rythme respiratoire avec alternance d'accélérations et/ou de pauses et de mouvements anormaux des yeux. Chez l'enfant plus grand, les manifestations de la forme complète sont un trouble de l'équilibre (ataxie) et de la coordination des mouvements, des troubles de l'oculomotricité (mouvements des yeux) ainsi que des difficultés d'apprentissage d'intensité variable. Il existe des formes plus modérées, chez des enfants ne présentant pas toutes les manifestations du syndrome. Cette affection a été décrite en 1969 par Joubert et Eisenring.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Il existe très peu d'études faisant état de la prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment donné). On estime que cette affection touche environ un enfant sur 100 000.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Joubert atteint aussi bien les garçons que les filles, quelle que soit leur origine géographique. Les premières manifestations sont le plus souvent détectées dès la naissance mais parfois plus tard.

A quoi est-elle due ?

Le syndrome de Joubert est une maladie génétique. Des anomalies (mutations) dans plusieurs gènes (au moins 5) peuvent être responsables du syndrome de Joubert. Actuellement,

trois d'entre eux ont été identifiés et leur structure est connue : il s'agit de *NPHP1* situé sur le chromosome 2, *AHI1* sur le chromosome 6 et *CEP290* (*NPHP6*) sur le chromosome 12. Des anomalies (mutations) sont retrouvées dans le gène *NPHP1* dans environ 1 à 2% des syndromes de Joubert et dans le gène *AHI1* dans environ 11% des cas. La fréquence des mutations du gène *CEP290* n'est pas encore bien connue. Au moins deux autres gènes peuvent être en cause mais seule leur localisation sur un chromosome est actuellement connue (*JBTS1* sur le chromosome 9 et *JBTS2* sur le chromosome 11).

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Dans les premiers mois de la vie, les enfants atteints d'un syndrome de Joubert sont habituellement mous (hypotoniques), leur développement moteur est en retard par rapport aux nourrissons du même âge. Ils peuvent présenter des anomalies respiratoires avec une respiration irrégulière alternant des pauses respiratoires (apnées) et une accélération du rythme respiratoire. Ces troubles respiratoires, parfois inquiétants, peuvent nécessiter une prise en charge spécifique durant les premières semaines de vie mais ils ont tendance à diminuer et disparaître avec l'âge. Des mouvements anormaux des yeux à type de saccades (nystagmus) peuvent également être présents. Cependant, les manifestations de la maladie sont très variables d'un enfant à l'autre y compris à l'intérieur d'une même famille et il est donc difficile de décrire une forme type.

Dans la petite enfance, on constate des troubles de l'équilibre qui, associés à l'hypotonie, retardent les acquisitions motrices, comme la station assise ou la marche. Certains enfants ont des mouvements particuliers de la langue. Il y a assez souvent des troubles des mouvements oculaires avec une difficulté à suivre du regard, donnant parfois l'impression que l'enfant ne regarde pas bien en face ou qu'il fuit le regard (apraxie oculomotrice). Ces troubles de la motricité des yeux peuvent être compensés par des petites secousses ou une inclinaison de la tête. Les mouvements oculaires anormaux s'améliorent avec l'âge.

Le niveau intellectuel est très variable d'un enfant à l'autre allant d'un déficit important à une intelligence normale. Les difficultés d'élocution peuvent gêner la parole. Quelques enfants ont des crises convulsives.

Certains enfants ont été considérés comme autistes mais des études plus récentes suggèrent qu'il ne s'agit pas d'autisme mais de difficultés de communication en rapport avec les troubles spécifiques de ces enfants (oculomotricité, communication verbale).

D'autres manifestations sont plus rares, comme :

- des manifestations oculaires : une atteinte de la rétine de sévérité variable allant d'une cécité précoce à une atteinte beaucoup plus modérée et de survenue plus tardive, une chute des paupières (ptôsis), un strabisme, une mauvaise vision (amblyopie) et des « trous » dans la rétine (colobomes choriorétiniens) qui peuvent entraîner des symptômes variables selon leur localisation.

- des manifestations rénales : l'atteinte rénale consiste, soit en une dysplasie rénale multikystique, soit en une néphronophtise. Dans la dysplasie multikystique, l'échographie rénale met en évidence des cavités remplies de liquide (kystes) de taille variable, disséminées dans le rein. Ces lésions surviennent précocement et peuvent se voir soit avant, soit à la naissance. La néphronophtise est une maladie rénale survenant dans la première ou la

seconde décennie de la vie. Les enfants atteints boivent beaucoup (polydipsie) et urinent beaucoup (polyurie) car ils ont un défaut de concentration des urines. Dans cette atteinte, la fonction des reins a tendance à se détériorer progressivement.

- des manifestations hépatiques, rares, avec un foie augmenté de volume et parfois fonctionnant mal (fibrose hépatique).

- des doigts surnuméraires (polydactylie) d'un côté ou des deux.

- d'autres manifestations plus rares ont parfois été observées : dysfonctionnement hormonal, anomalie des os, autres malformations du cerveau,...

En fonction des signes associés, on dit parfois que l'enfant a un syndrome portant un autre nom que syndrome de Joubert (COAH, Arima,...) mais il semble que ces différents syndromes fassent tous partie d'un groupe de syndromes ayant les mêmes causes (on les appelle parfois syndromes cérébello-oculo-rénaux).

Il faut redire que les manifestations du syndrome de Joubert sont extrêmement variables d'un malade à l'autre. La liste des manifestations décrites ci-dessus peut paraître inquiétante mais aucun enfant n'a à la fois tous ces signes.

On connaît encore insuffisamment les corrélations entre les manifestations cliniques et le gène responsable. Mais il semble que les enfants ayant une anomalie dans le gène *NPH1* ont presque toujours une néphronophtise, mais rarement une maladie rétinienne. Ceux ayant une mutation dans le gène *AHI1* semblent avoir souvent une atteinte rétinienne mais très rarement une atteinte rénale. On connaît encore mal les signes plus fréquemment associés au gène *CEP*.

Comment expliquer les symptômes ?

Les enfants atteints du syndrome de Joubert ont une malformation du système nerveux central qui associe une absence ou une diminution de volume (agénésie ou hypoplasie) de la partie médiane du cervelet (vermis cérébelleux). Les malformations du cervelet sont à l'origine de l'hypotonie, des troubles de l'équilibre et des mouvements anormaux des yeux. En effet, le rôle du cervelet est de coordonner les mouvements. Les anomalies du tronc cérébral, l'organe situé sous le cervelet (figure 1) sont responsables des anomalies respiratoires car les centres nerveux contrôlant la respiration sont situés dans le tronc cérébral.

Quelle est son évolution ?

L'évolution est très variable d'un enfant atteint à l'autre. Les manifestations les plus gênantes sont les troubles de l'équilibre à l'origine de difficultés de la marche, les troubles

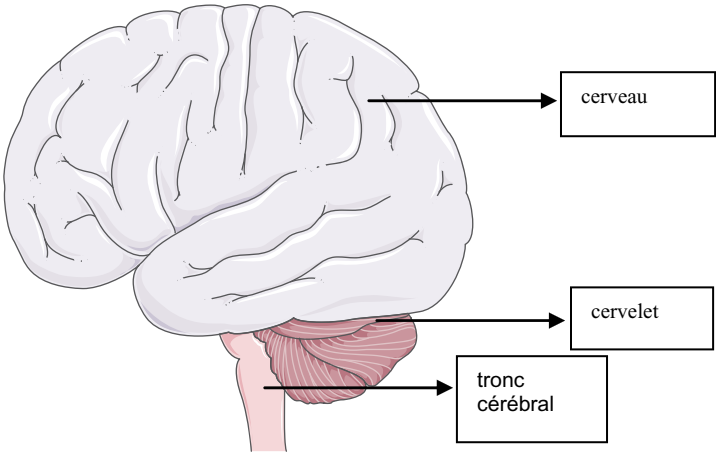


Figure 1 : Vue latérale de l'encéphale (schéma extrait de Servier Medical Art http://www.servier.fr/smart)

oculomoteurs et les difficultés d'apprentissage. Cependant, ces manifestations peuvent être d'intensité très variable suivant les enfants. Certains enfants ont aussi des difficultés visuelles liées à l'atteinte rétinienne. Les troubles rénaux, quand ils sont présents, peuvent aboutir à un mauvais fonctionnement des reins.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Joubert ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les médecins évoquent le diagnostic de syndrome de Joubert devant un enfant qui présente une hypotonie au début de sa vie, suivie de troubles de l'équilibre, d'un retard des acquisitions psychomotrices puis une atteinte intellectuelle, des troubles du rythme respiratoire et/ou des mouvements anormaux des yeux.

L'examen clé pour le diagnostic est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du cerveau. Cet examen va mettre en évidence le « signe de la molaire » (« molar tooth sign ») qui est toujours présent dans le syndrome de Joubert. Ce signe radiologique est le reflet des malformations du cervelet et du tronc cérébral (figures 2 et 3).

L'analyse génétique n'est pas indispensable au diagnostic initial qui est fait sur la clinique et l'IRM mais elle peut le confirmer si une mutation est identifiée dans l'un des gènes actuellement connu. Cette situation est encore assez rare aujourd'hui mais le sera sans doute moins lorsque d'autres gènes auront été identifiés.

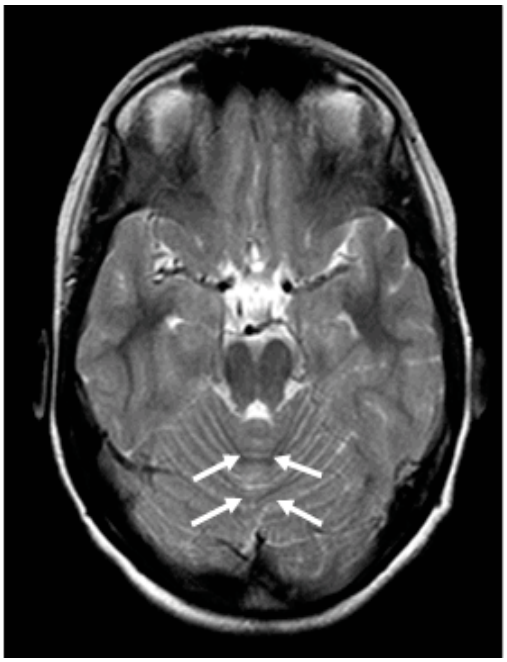


Figure 2 : coupe axiale en IRM passant par le cervelet et le tronc cérébral chez une personne normale montrant le vermis cérébelleux intact (flèches)

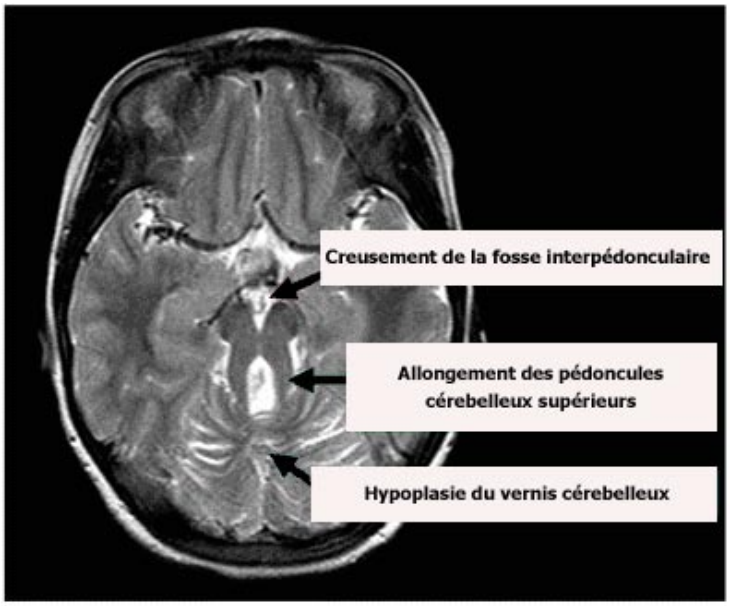


Figure 3 : Coupe axiale en IRM à travers le cervelet et le tronc cérébral d'un enfant ayant un syndrome de Joubert. Les flèches indiquent les trois éléments constituant le signe de la molaire (figures extraites de www.genetests.org. Copyright, University of Washington, Seattle).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

On peut confondre le syndrome de Joubert au début avec d'autres affections qui s'accompagnent d'un mauvais développement du vermis cérébelleux, surtout si l'IRM est de qualité insuffisante (enfant qui a bougé ou trop jeune). Dans ce cas la répétition de l'IRM un peu plus tard aidera à préciser le diagnostic.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Joubert est une affection autosomique récessive, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu en même temps de leur père et de leur mère le gène altéré (gène muté), sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Le risque d'avoir un autre enfant atteint pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade est de 1 sur 4 (Voir Figure 4).

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le problème du diagnostic prénatal se pose dans deux situations différentes : soit il s'agit d'un couple ayant déjà eu un enfant atteint, soit il s'agit d'une découverte de hasard par échographie avec des parents n'ayant pas d'enfant atteint.

Lorsqu'il y a déjà un enfant atteint dans la famille le diagnostic prénatal est plus facile car on sait ce que l'on doit surveiller. Il y a alors deux possibilités : soit l'anomalie génétique a pu être mise en évidence chez l'enfant malade (c'est toutefois encore assez rare), soit elle ne l'est pas encore. Dans le premier cas, il est possible de réaliser ce que l'on appelle un

diagnostic prénatal moléculaire : on analyse l'ADN (matériel génétique) du fœtus à partir d'un prélèvement de villosités choriales (biopsie de trophoblaste, le tissu embryonnaire à l'origine du placenta, à 12 semaines d'absence de règles) ou d'une amniocentèse (à 16 semaines). On regarde si le fœtus a reçu ou non les mêmes deux mutations que l'enfant atteint. L'analyse génétique qui est réalisée dans ces cas est très fiable. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Quand l'anomalie génétique n'a pu être mise en évidence chez l'enfant atteint, seules l'échographie et l'IRM peuvent alors permettre de diagnostiquer une récidive de l'affection pour une nouvelle grossesse. L'échographie permet de visualiser certaines malformations associées dès le premier trimestre de la grossesse. Cependant, c'est surtout au second trimestre que la plupart des malformations (anomalies du cervelet, anomalies rénales ou des doigts) deviendront visibles. Une IRM peut également être réalisée au 3ème trimestre. Ces diagnostics par échographie et IRM présentent l'inconvénient d'être plus tardifs et ne sont pas fiables à 100%.

Le diagnostic est plus difficile lorsqu'il s'agit du premier cas dans une famille. En effet, dans cette situation l'anomalie génétique n'est jamais connue et les malformations dépistées à l'échographie sont parfois difficiles à rattacher au syndrome de Joubert. L'IRM fœtale est alors souvent utile pour préciser les anomalies.

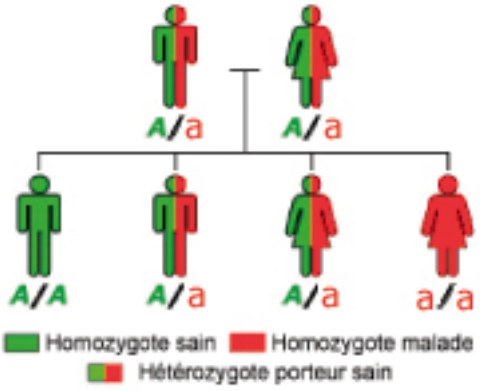


Figure 4 : Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint du syndrome de Joubert (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.
l'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.
Orphaschool : Transmission des maladies génétiques (www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png).

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les autres membres de la famille ont un risque très faible d'avoir un enfant atteint, sauf en cas de mariage entre cousins. Cependant, il est recommandé de consulter un médecin généticien pour une évaluation précise des risques.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de guérir ce syndrome. Cependant de nombreuses mesures dites symptomatiques peuvent apporter une amélioration en traitant séparément chaque manifestation.

Quelles sont les différentes modalités de traitement de cette maladie ?

- Les manifestations respiratoires initiales, dans les rares cas où elles sont vraiment importantes, nécessitent un monitoring, c'est-à-dire un appareil permettant d'alerter l'entourage lorsque l'enfant présente une apnée. Le médecin peut aussi prescrire des médicaments pour stimuler la respiration comme la caféine ou bien apporter un supplément en oxygène. En grandissant, avec la maturation progressive du système nerveux, ces signes disparaissent le plus souvent et il faut uniquement prévenir les médecins qui vont s'occuper de l'enfant si une anesthésie est prévue afin que la surveillance des troubles respiratoires soit adaptée.

- L'hypotonie et le retard des acquisitions peuvent être améliorés par les mesures rééducatives comme la kinésithérapie, la psychomotricité, l'ergothérapie, l'orthophonie qui peut aider en cas de dysfonctionnement de la sphère orale et pour les troubles du langage. Par la suite, des mesures médico-éducatives aident les enfants ayant des difficultés d'apprentissage à utiliser au mieux leurs possibilités.

- Les autres manifestations neurologiques peuvent aussi être traitées. Les médecins peuvent prescrire un traitement antiépileptique en cas de crises convulsives ou un traitement psychotrope en cas de troubles importants du comportement.

- Les manifestations oculaires : le médecin ophtalmologiste prescrit des verres correcteurs s'il y a des anomalies de réfraction (myopie, hypermétropie, astigmatisme). Les troubles de la motricité des yeux (apraxie oculomotrice) peuvent être pris en charge par une rééducation orthoptique. Un ptôsis (chute des paupières) ou un strabisme éventuels peuvent être opérés. Une prise en charge spécifique est indiquée dans les cas où il existe une atteinte de la rétine associée.

- Les manifestations rénales doivent être dépistées. Si elles sont présentes, elles doivent être surveillées par un néphrologue. La néphronophtise évolue au bout de plusieurs années vers un mauvais fonctionnement rénal (insuffisance rénale). L'hypertension artérielle ou l'anémie qui peuvent accompagner l'insuffisance rénale doivent aussi être traitées.

- La fibrose hépatique est une manifestation rare qui doit être suivie par un hépato-gastroentérologue.

-Les doigts surnuméraires ou les nodules linguaux peuvent être enlevés chirurgicalement.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, pour l'enfant et sa famille car il s'agit d'une maladie chronique entraînant dans certains cas de lourdes contraintes à la fois du fait du suivi médical nécessaire et de la prise en charge de la déficience intellectuelle.

Comment faire suivre son enfant ?

Le suivi doit être pluridisciplinaire, coordonné par un médecin qui peut être, selon l'organisation locale, neuropédiatre, pédiatre ou généticien clinicien. Selon les difficultés propres à chaque enfant, il fait intervenir des médecins de différentes spécialités (neuropédiatres, ophtalmologues, néphrologues, gastroentérologues,...). Une consultation de conseil génétique sera utile pour discuter du mode de transmission et des possibilités de diagnostic prénatal.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Ce sont surtout les manifestations respiratoires chez le nourrisson qui peuvent poser problème en cas d'urgence. Il faut donc signaler le diagnostic de syndrome de Joubert au personnel soignant notamment lorsqu'une anesthésie est nécessaire car des précautions particulières devront être prises par les anesthésistes : privilégier l'anesthésie régionale lorsqu'elle est possible et éviter l'usage des opiacés (dérivés de l'opium utilisés contre la douleur). Ces précautions vis-à-vis de l'anesthésie peuvent être maintenues à tout âge. Il faut aussi signaler la présence d'une éventuelle atteinte rénale ou hépatique afin que certains médicaments toxiques pour le rein ou le foie ne soient pas prescrits par un médecin ne connaissant pas l'enfant. La survenue de crises convulsives peut également parfois nécessiter un traitement rapide.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de Joubert entraîne des répercussions sur la scolarité du fait des difficultés d'apprentissage et des troubles de la marche et de la vision. Cependant, l'expression de la maladie est très variable d'un enfant à l'autre. Certains pourront, dans les formes les plus modérées, suivre une scolarité en milieu ordinaire alors que d'autres devront être pris en charge en milieu spécialisé. La vie professionnelle sera aussi fonction de l'importance des manifestations cliniques.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur le syndrome de Joubert s'est surtout concentrée jusqu'à maintenant sur la recherche des anomalies génétiques responsables de la maladie. Elle a abouti à la localisation de cinq gènes et à l'identification de trois d'entre eux. Des études sont en cours pour identifier d'autres gènes et aussi mieux comprendre les mécanismes de la maladie grâce à l'étude des gènes identifiés. L'objectif de ces recherches est de mieux connaître la maladie, ses mécanismes, les symptômes présentés par les personnes atteintes pour tenter d'améliorer les traitements et la prise en charge.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Contactez **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou consultez **Orphanet** www.orphanet.fr.

Les prestations sociales en France

Les familles peuvent obtenir une prise en charge à 100% pour les dépenses de santé concernant cette maladie, une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), de même que les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité atteint ou dépasse 80%, ce qui peut être le cas pour le syndrome de Joubert, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est également sous le contrôle de la Maison Départementale des personnes handicapées.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Diana Rodriguez

Service de neuropédiatrie,
Service associé au centre de référence des maladies neurogénétiques
CHU Armand-Tousseau, Paris

Docteur Lydie Burglen

Service de génétique médicale
CHU Armand-Trousseau, Paris

Docteur Delphine Héron

Centre de Référence des déficiences mentales fixées non syndromiques d'origine génétiques
CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Alliance Maladies Rares

Le syndrome de Klinefelter

Le syndrome
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Klinefelter. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

Le syndrome

Qu'est-ce que le syndrome de Klinefelter ?

Décrit pour la première fois en 1942 par Harry F. Klinefelter, le syndrome de Klinefelter est dû à une anomalie chromosomique présentant une grande variabilité d'expression avec un signe constant, l'infertilité.

Combien de personnes sont atteintes ?

La prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment donné) du syndrome de Klinefelter est de 1 sur 1 200 (1 garçon sur 600). Ce syndrome n'est donc pas rare.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Seuls les garçons peuvent être atteints par le syndrome de Klinefelter. Ce syndrome est présent dès la naissance mais souvent les manifestations ne sont visibles qu'à la puberté. Il n'est pas spécifique d'une population ou d'une région particulière.

Quelles sont les causes du syndrome ?

Le syndrome de Klinefelter est une affection due à la présence d'un chromosome X supplémentaire (anomalie chromosomique de nombre). L'apparition de ce syndrome est la conséquence d'un « accident génétique » : l'enfant est porteur de ce syndrome alors que ses parents ne le sont pas. Le nombre total de chromosomes (caryotype) est alors de 47 avec une formule 47,XXY, au lieu de 46 avec une formule 46,XY (formule « normale » chez l'individu de sexe masculin). Cette anomalie se produit d'autant plus fréquemment que l'âge maternel augmente.

Une mauvaise séparation des chromosomes parentaux lors de la fabrication des spermatozoïdes ou des ovocytes (processus de méiose) est à l'origine de cette anomalie chromo-

somique. Le chromosome supplémentaire provient soit du père, soit de la mère. La forme classique, dite homogène, du syndrome de Klinefelter représente 80% à 90% des cas.

Dans 10% à 20% des cas, ce chromosome X supplémentaire n'est pas présent dans toutes les cellules. Certaines cellules possèdent 46 chromosomes (formule 46,XY) et d'autres cellules en ont 47 (formule 47,XXY) : on parle alors de mosaïque. Dans cette forme, la mauvaise séparation des chromosomes s'est produite plus tard, lors de la division des cellules de l'œuf déjà fécondé (processus de mitose). Dans ce cas, les conséquences du syndrome sont généralement moins importantes.

Parfois, on entend parler de variants du syndrome de Klinefelter. Ce sont des caryotypes à 48 ou 49 chromosomes et de formule 48,XXXY, 48,XXYY et 49,XXXXY. En raison de leurs conséquences différentes, ces variants ne doivent pas être assimilés au syndrome de Klinefelter. Ces variants sont très rares (estimés de 1 sur 10 000 à 1 sur 25 000 pour les formules à 48 chromosomes et de 1 sur 85 000 à 1 sur 100 000 pour les formules à 49 chromosomes).

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations sont variables d'un individu à l'autre et n'apparaissent pas chez tous les porteurs du syndrome de Klinefelter.

Les manifestations physiques sont souvent imperceptibles durant l'enfance et elles apparaissent à la puberté. A la puberté, dans 50% des cas, le volume des glandes mammaires augmente (gynécomastie) d'un ou des deux côtés. Les testicules restent petits (hypogonadisme) mais le pénis est de taille normale la plupart du temps ainsi que les bourses (scrotum). La pilosité peut être peu développée.

Au niveau des dents, la pulpe dentaire, partie interne de la dent, peut être anormalement plus développée (taurodontisme), réduisant l'épaisseur de l'émail dentaire et augmentant alors le risque de caries.

Les enfants porteurs du syndrome de Klinefelter n'ont pas de déficit intellectuel, avec des variations comme dans la population générale.

Par contre, les enfants porteurs de ce syndrome peuvent présenter des retards dans les premières acquisitions : apprentissage du langage, de la lecture, développement de la motricité. Ces problèmes relèvent d'une prise en charge adaptée (Cf. chapitre sur le traitement, la prise en charge, la prévention).

À la puberté, peuvent apparaître des troubles émotionnels, une anxiété, une timidité. Toutes ces manifestations sociales et psychologiques ne sont pas spécifiques du syndrome de Klinefelter mais se retrouvent plus fréquemment que dans la population générale. Comme pour l'apprentissage, ces troubles peuvent bénéficier d'une prise en charge adaptée.

À l'âge adulte, les hommes porteurs de ce syndrome sont infertiles avec une absence quasi-complète de spermatozoïdes (azoospermie). Enfin, leur taille est souvent plus grande que celle de la fratrie.

Comment expliquer les symptômes ?

La sécrétion de l'hormone masculine, la testostérone, qui normalement augmente au moment de la puberté, diminue voire s'épuise chez les garçons porteurs du syndrome de Klinefelter. La cause exacte de ce dysfonctionnement n'est pas connue.

Cette hormone fabriquée par les testicules dans les cellules de Leydig, initie, avec une autre

hormone, la FSH, la production des spermatozoïdes (spermatogénèse) au niveau des tubes séminifères, une autre partie des testicules. La diminution de la production de testostérone entraîne une atrophie des tubes séminifères qui est à l'origine des problèmes de fertilité.

La testostérone est également impliquée dans l'acquisition des caractères sexuels secondaires (pilosité, musculature, voix...).

Les taux d'hormones gonadotropes LH et FSH, hormones produites par l'hypophyse et qui contrôlent normalement la production de testostérone par les testicules, peuvent être plus élevés chez les porteurs du syndrome de Klinefelter.

Quelle est son évolution ?

Les principales manifestations du syndrome de Klinefelter apparaissent durant la puberté. À l'âge adulte, en dehors de l'infertilité, l'évolution de ce syndrome ne s'accompagne pas de nouveau problème, mais est associée à un risque plus élevé de certaines maladies. Pour ceux qui ne sécrètent pas assez de testostérone et qui ne sont pas traités, une diminution de la densité osseuse (ostéoporose) peut apparaître précocement à l'âge adulte, augmentant le risque de fractures.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Klinefelter ?

Le diagnostic est rarement posé à la naissance mais peut l'être à la puberté. Il est suggéré par la présence de petits testicules et/ou par un développement anormal des glandes mammaires. Souvent, il n'est diagnostiqué qu'à l'âge adulte lors d'une consultation pour un problème d'infertilité masculine.

Une prise de sang permettra d'établir un caryotype en analysant le nombre de chromosomes sur des cellules sanguines, les lymphocytes (un type de globule blanc), et de confirmer le diagnostic.

Le diagnostic peut également être posé pendant la grossesse si une analyse des chromosomes du fœtus est réalisée pour une autre raison.

Peut-on confondre ce syndrome avec d'autres ? Lesquels ? Comment faire la différence ?

Certaines manifestations du syndrome de Klinefelter peuvent évoquer d'autres maladies. Les dosages biologiques et le test génétique permettront d'établir clairement le diagnostic du syndrome de Klinefelter.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le risque pour un couple ayant eu un garçon atteint d'avoir un autre enfant porteur de ce syndrome n'est pas plus élevé que celui des autres couples.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Les couples ayant eu un enfant atteint du syndrome de Klinefelter peuvent bénéficier, lors d'une grossesse ultérieure, d'un diagnostic prénatal s'ils le souhaitent.

Lorsqu'il n'y a pas d'antécédent, le diagnostic prénatal est généralement fait par hasard lors d'une amniocentèse réalisée pour une autre cause, pour âge maternel élevé ou lors du calcul de risque d'autres anomalies chromosomiques par dosage des marqueurs sériques ou mesure de la clarté nucale.

Le diagnostic prénatal consiste à rechercher une anomalie génétique après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta), sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du fœtus) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus) à 16 semaines d'aménorrhée. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les frères et sœurs du garçon atteint n'ont pas plus de risque que la population générale d'avoir des enfants atteints de ce syndrome.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour le syndrome de Klinefelter ?

Il n'existe pas de traitement qui guérisse complètement les manifestations de ce syndrome car il est d'origine chromosomique.

Néanmoins, quand cela est nécessaire, l'administration d'un traitement hormonal de remplacement (testostérone) dès le début de la puberté permet d'éviter l'apparition de la plupart des manifestations physiques et psychoaffectives du syndrome de Klinefelter. Ce traitement administré régulièrement contribue au développement des caractéristiques masculines secondaires (pilosité, voix grave, développement de la musculature) évite le développement des glandes mammaires. Il permet d'acquérir un bon capital osseux et de prévenir ainsi l'ostéoporose. Ce traitement peut être poursuivi à l'âge adulte.

Son mode d'administration par comprimés, gel, injection ou patch ainsi que sa fréquence seront adaptés en fonction de chaque personne. L'injection est la forme la plus utilisée, elle libère dans le sang plus régulièrement l'hormone que les comprimés. Le gel est plus contraignant car il faut se pommader tous les jours.

Pour les problèmes d'infertilité, une assistance médicale à la procréation (AMP) est envisageable pour les hommes atteints du syndrome de Klinefelter. Ainsi, après spermogrammes et biopsie ou ponction testiculaire, si des spermatozoïdes sont retrouvés, on pourra alors proposer au couple de pratiquer une FIV-ICSI (pour fécondation *in vitro* par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes). La femme doit alors se soumettre à une stimulation ovarienne et les ovocytes sont prélevés. En laboratoire, la fécondation est réalisée *in vitro* par micro-injection d'un seul spermatozoïde dans un ovule puis les embryons obtenus sont réimplantés dans l'utérus maternel.

Si aucun spermatozoïde n'est retrouvé chez l'homme porteur du syndrome de Klinefelter, les

techniques d'AMP permettent également de recourir au don de sperme. Enfin, si ce don de sperme n'est pas envisageable pour diverses raisons, le couple peut faire appel à l'adoption pour réaliser un projet parental.

Le recours à la chirurgie esthétique pour enlever les glandes mammaires (mastectomie) peut être envisagé dans certains cas, principalement si le développement de la poitrine chez l'adolescent est source de problèmes psychologiques.

De même, si la petite taille des testicules est particulièrement mal vécue, l'implantation de prothèses testiculaires peut également se faire.

Quels sont les risques du traitement ?

Administrée à des quantités similaires au taux normal de l'organisme, la testostérone ne présente pas d'effet secondaire notable ou gênant, mis à part la douleur au point d'injection si elle est administrée sous forme de piqûre, et chez les adolescents une éventuelle acné en début de traitement. À long terme, des problèmes d'hypertension peuvent se déclarer.

L'administration conjointe de testostérone et de médicaments anti-coagulants doit être fortement surveillée si elle est indispensable, la testostérone ayant tendance à augmenter l'effet anti-coagulant de ces derniers.

Comment se faire suivre ?

De l'enfance jusqu'à l'âge adulte un environnement médical et familial attentif aux éventuelles difficultés et apportant le soutien nécessaire permet un développement optimal.

Une consultation avec un endocrinologue est fortement conseillée afin de mettre en place dès le début de la puberté un traitement hormonal de remplacement par la testostérone si besoin. Le début du traitement se fait après un dosage des hormones gonadotropes LH et FSH et de la testostérone. Un suivi régulier devra être maintenu. En effet, si la nécessité d'un traitement ne s'est pas révélée lors de la première visite, le contrôle se fait annuellement, puisque les besoins et la production de testostérone peuvent varier dans le temps, selon l'âge et l'individu.

En cas de troubles du langage, le suivi par un orthophoniste permet de les corriger. Lorsque des retards d'acquisition sont présents, un soutien complémentaire classique optimise le suivi d'une scolarité normale, comme pour tout enfant qui présenterait de telles difficultés.

Un suivi dentaire régulier est conseillé à cause du risque accru de caries.

Un suivi par un psychologue ou un psychiatre est généralement bénéfique si des problèmes psychologiques ou comportementaux apparaissent dans l'enfance ou l'adolescence, suite à la révélation du diagnostic ou au manque de prise en charge sur le plan hormonal (découverte tardive, nécessité non expliquée d'être suivi,...).

Une densitométrie osseuse est conseillée pour détecter une éventuelle diminution de la densité osseuse.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences du syndrome de Klinefelter sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Dans la majorité des cas, les garçons porteurs du syndrome de Klinefelter ont un développement normal. À la puberté, les manifestations physiques du syndrome (petits testicules, développement des glandes mammaires) peuvent entraîner une perturbation psychologique de l'adolescent et avoir des répercussions sur son comportement social et scolaire.

Une stimulation psychique, sociale et motrice à la fois dans le cadre scolaire et familial peut améliorer, prévenir ou enrayer certaines difficultés.

Avec le traitement hormonal et le soutien de leur entourage, les garçons atteints du syndrome de Klinefelter auront un développement pubertaire normal.

Lorsque la prise en charge est précoce et adaptée, l'insertion professionnelle et sociale des personnes atteintes du syndrome de Klinefelter n'est pas différente de celle de la population générale à l'âge adulte.

En savoir plus

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints du syndrome de Klinefelter ?

En contactant les associations de malades consacrées à ce syndrome. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Nicole Morichon-Delvallez

Service embryologie-cytogénétique
Hôpital Necker - Enfants Malades

Docteur Claire Bouvattier

Service d'Endocrinologie Pédiatrique
Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Valentin
APAC

Le syndrome de Marfan

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Marfan. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Marfan ?

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique due à une altération d'une des composantes du tissu conjonctif. Le tissu conjonctif assure la cohésion et le soutien des éléments d'un organe ou des organes entre eux. On le retrouve partout dans l'organisme, c'est pourquoi le syndrome de Marfan peut atteindre plusieurs organes différents et être à l'origine, par exemple, d'une grande taille, d'une scoliose, d'une myopie et d'anomalies cardiaques.

Combien de personnes en sont atteintes ?

On estime qu'une personne sur 5 000 est atteinte du syndrome de Marfan.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Marfan se manifeste chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Garçons et filles sont également atteints, sans distinction d'origine géographique ou ethnique.

Quelles sont les causes du syndrome de Marfan ?

Le syndrome de Marfan est généralement dû à une production défectueuse d'une protéine, la fibrilline 1, protéine essentielle du tissu conjonctif. Une fibrilline 1 altérée ou en moindre quantité conduit à un tissu conjonctif de mauvaise qualité, moins dense que la normale. La production de fibrilline 1 est défectueuse parce que le gène qui possède l'information pour fabriquer cette protéine est altéré (on dit que ce gène présente une mutation). Le gène de cette protéine a été identifié sur le chromosome 15. Il s'appelle *FBN1*. C'est un gène de grande taille ce qui fait que plusieurs mutations peuvent s'y produire. Un autre gène pourrait être impliqué dans 15 % des cas : le *TGFBR2* sur le chromosome 3. Enfin, d'autres gènes encore inconnus peuvent aussi être en cause.

Est-il héréditaire ?

Le syndrome de Marfan est une maladie héréditaire, à transmission autosomique dominante, c'est à dire qu'elle se transmet de génération en génération sans prédominance de sexe. Dans un tiers des cas elle apparaît sans qu'aucun des parents ne soit atteint car c'est la première fois que la mutation est observée dans la famille (cas sporadique) : on parle alors de néo-mutation. Cette mutation est transmise comme les autres aux générations suivantes.

Est-il contagieux ?

Le syndrome de Marfan n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Le tissu conjonctif fait partie de tous les organes du corps. C'est pourquoi le syndrome de Marfan peut affecter des organes aussi différents que le cœur, les yeux, les articulations, la peau... Chaque malade de Marfan présente son tableau clinique personnel. Cependant, il y a des manifestations plus courantes que d'autres et rares sont les patients qui présenteront l'ensemble de ces manifestations. De plus, les symptômes apparaissent progressivement. Chez l'enfant, il est souvent difficile de faire le diagnostic avant l'âge de 5 ans, le tableau clinique se constituant progressivement.

Le cœur et les vaisseaux sanguins (atteinte cardiovasculaire)

L'atteinte cardiovasculaire conditionne la sévérité du syndrome de Marfan, puisque les complications peuvent mettre la vie en péril. Il existe une fragilité de la paroi de l'aorte. C'est l'artère qui reçoit le sang du cœur et le distribue à l'ensemble de l'organisme (cœur, cerveau, différents organes et membres). Comme le cœur éjecte le sang par à-coups, l'aorte à tendance à se dilater avec le temps. Du fait de la fragilité de la paroi aortique, la dilatation aortique est plus rapide chez les patients présentant un syndrome Marfan que chez ceux qui n'en présentent pas. Ceci a plusieurs conséquences :

- La valve qui évite le retour du sang de l'aorte dans le cœur (valve aortique) peut ne plus suffire pour obstruer l'aorte élargie, provoquant une insuffisance valvulaire aortique : du sang retourne depuis l'aorte au cœur entre les éjections cardiaques, ce qui augmente le travail cardiaque et augmente le risque d'infection du coeur (endocardite), notamment lorsqu'une petite intervention telle qu'une extraction dentaire est pratiquée. La prise préventive d'antibiotiques adaptés diminue ce risque.

- La partie initiale de l'aorte se dilate progressivement avec le temps : c'est l'anévrysme. Le risque, si la dilatation est trop importante, est la dissection ou la rupture de l'aorte. Celle-ci peut entraîner la mort si une intervention chirurgicale n'est pas réalisée en urgence. La surveillance rapprochée du diamètre aortique permet de proposer la chirurgie préventive ce qui évite d'en arriver là.

- La paroi aortique fragilisée du fait de la dilatation peut se déchirer dans son épaisseur, d'autant plus qu'elle est soumise à une tension artérielle élevée (hypertension artérielle). C'est la dissection aortique. Elle fragilise encore la paroi aortique qui est plus fine dans la zone disséquée. Elle peut nécessiter une intervention en urgence ou une surveillance suivant la partie de l'aorte qui est disséquée. Une forte douleur évoquant une déchirure ou une brûlure dans la poitrine, dans le cou, dans le dos ou dans plusieurs de ces endroits, doit immédiatement faire penser à une dissection aortique. Dans ce cas, il faut consulter le centre d'urgence ou le centre spécialisé le plus proche, pour une évaluation et éventuel-

lement, une intervention d'urgence.

D'autres manifestations cardiovasculaires peuvent être présentes :

- Un prolapsus mitral : la valve mitrale, qui sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche empêche le sang qui circule de l'oreillette vers le ventricule de revenir dans celle-là. Elle est maintenue en place par des « cordages » qui peuvent se laisser distendre du fait de la fragilité du tissu de soutien. La valve mitrale peut alors fuir (insuffisance mitrale) ce qui s'accompagne, comme pour la valvulopathie aortique, d'un risque accru de contracter une infection du cœur (endocardite), notamment lorsqu'une petite intervention telle qu'une extraction dentaire est pratiquée. Dans ce cas également, la prise préventive d'antibiotiques adaptés diminue ce risque.

- Une arythmie, c'est-à-dire l'altération du rythme cardiaque, peut aussi survenir.

Les yeux (atteinte ophtalmologique)

Le syndrome de Marfan entraîne des complications oculaires de degrés variables. Certaines de ces manifestations peuvent passer inaperçues notamment chez l'enfant qu'il convient de surveiller de près.

La myopie est très fréquente. Elle est due à l'allongement du globe oculaire ou à un déplacement du cristallin (ectopie). Le cristallin est la lentille qui se situe derrière la partie colorée de l'œil et qui permet la mise au point de la vision à des distances différentes (accommodation). Il peut se déplacer (ectopie) ou se détacher (luxation). Cela peut se produire sur les deux yeux. Ces déplacements du cristallin (ectopie, luxation) sont caractéristiques du syndrome de Marfan.

Une autre complication oculaire du syndrome de Marfan et de la myopie touche la rétine (couche qui tapisse le fond de l'œil et qui permet la formation des images). La rétine peut se déchirer par endroits, ce qui se traduit par la vision de « mouches volantes », petites taches noires qui se déplacent (myodésopsies) ou par des éclairs lumineux (phosphènes). Ces signes peuvent précéder le décollement de la rétine, qui constitue une urgence relative nécessitant une intervention chirurgicale rapide. Le décollement de la rétine se traduit par la vision d'un voile noir ou gris qui s'installe, voire par une perte de la vision.

Les malades de Marfan présentent plus souvent et plus tôt que les personnes non atteintes une cataracte ou un glaucome. La cataracte est une opacification du cristallin qui perturbe progressivement la vision. Le glaucome est l'augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil qui peut devenir douloureux avec le temps.

Le squelette (atteinte squelettique)

Il existe un excès de croissance des membres (dolichosténomélie). L'aspect physique est souvent caractéristique : grande taille, croissance excessive des membres longs, maigreur, doigts longs et fins (arachnodactylie) et des déformations du tronc.

Les déformations de la colonne vertébrale sont fréquentes. Il s'agit de la torsion de la colonne vertébrale (scoliose) ou d'une voussure progressive du squelette dorsal (cyphose). Ces déformations commencent dès l'enfance et s'accentuent lors de la puberté. Ces déformations peuvent être douloureuses, surtout dans certaines positions.

Une autre déformation possible est celle du sternum, qui peut s'enfoncer dans le thorax (*pectus excavatum*) ou au contraire être saillant, « en carène » (*pectus carinatum*). Ces déformations posent surtout un problème esthétique. Parfois, un sternum trop enfoncé dans le thorax peut entraîner une gêne de la respiration.

Les malades de Marfan peuvent avoir des articulations trop mobiles car les ligaments et tendons qui les soutiennent sont trop lâches (hyperlaxité ligamentaire). Cette hypermobilité peut conduire à des entorses à répétition et à des douleurs articulaires surtout au niveau des chevilles et des pieds.

La forme du visage peut présenter des caractéristiques propres au syndrome de Marfan. Le menton est peu prononcé, le palais est étroit et « en ogive ». Les dents peuvent se chevaucher et l'occlusion dentaire être dysharmonieuse. Les enfants devront dans ce cas, porter des appareils dentaires.

L'ectasie durale

Elle est typique du syndrome de Marfan. L'enveloppe qui recouvre la moelle épinière, appelée la dure-mère est de moindre resistance. Elle peut se déformer sous la pression du liquide céphalo rachidien (LCR) qui se trouve à l'intérieur et qui baigne le système nerveux. Ce phénomène, appelé ectasie durale, est prépondérant au niveau lombaire et sacré où la pression est la plus forte. Il ne donne pas lieu à symptômes dans la plupart des cas. Il est visible à l'IRM (imagerie en résonance magnétique) ou au scanner.

La peau (atteinte dermatologique)

La peau est plus fine que celle des personnes non atteintes. Des vergetures peuvent apparaître dès l'enfance. Elles sont sans gravité et posent seulement des problèmes esthétiques.

Les poumons (atteinte pulmonaire)

Comme il y a aussi du tissu conjonctif dans les poumons, et que celui-ci est défaillant dans le syndrome de Marfan, les personnes atteintes ont plus de risques que les autres de développer des bulles dans les poumons (emphysème). Rappelons que le tabac est la principale cause de la formation de ces bulles. C'est pourquoi il est déconseillé de fumer.

De même, l'air contenu dans les poumons peut en sortir et se situer dans l'espace qui entoure les poumons, la cavité pleurale. Cela s'appelle un pneumothorax. Le pneumothorax peut se produire spontanément ou à la suite d'un traumatisme. Le pneumothorax se présente par une douleur soudaine dans la poitrine et l'impression de ne pas pouvoir respirer. Dans ce cas, il est nécessaire de consulter dans un service d'urgence pour évaluation et/ou intervention. En effet, il guérit souvent spontanément, mais nécessite parfois qu'on évacue l'air contenu dans la cavité pleurale par l'introduction d'une aiguille ou d'un tube de drainage. Les malades de Marfan ont un risque 50 fois plus élevé que les personnes non atteintes de développer un pneumothorax .

La grossesse

Une grossesse est possible pour un grand nombre de femmes atteintes de la maladie de Marfan, à condition de prendre certaines précautions, notamment vis-à-vis du risque aortique.

La grossesse est une période à risque pour la dilatation de l'aorte. Il est recommandé de faire un bilan exhaustif de l'état cardiaque et de l'aorte par échocardiographie avant d'envisager une grossesse. Si le diamètre de l'aorte est inférieur à 4 cm, le risque de complication cardiaque, dont la dissection aortique, est de 1 %. Il est multiplié par 10 si le diamètre de l'aorte est supérieur à 4 cm. Dans ce cas, l'opportunité d'une grossesse doit être soigneusement pesée avec le cardiologue et l'obstétricien, et d'autres alternatives doivent être envisagées. Dans tous les cas, le diamètre aortique doit être surveillé tous les trimestres pendant la grossesse et jusqu'à 6 mois après celle-ci. Un traitement médicamenteux (par des bêta-bloquants) devra être suivi pendant toute la grossesse. L'accouchement pourra

être normal, mais il doit être fait dans un centre spécialisé dans les grossesses à risque. Si le diamètre aortique a atteint 4,5 cm, une césarienne est préférable.

Comment expliquer les symptômes ?

La fibrilline 1 participe à l'armature de différents tissus et organes. Etant défectueuse les fonctions de soutien et de résistance du tissu conjonctif ne sont pas assurées. Ceci entraîne des symptômes différents selon l'organe atteint.

Quelles sont sa gravité et son évolution ?

La gravité du syndrome de Marfan est très variable. Certains patients présentent peu de symptômes et n'auront besoin que d'une surveillance régulière, notamment cardio-vasculaire et d'un traitement préventif des complications. Pour d'autres, le syndrome peut entraîner dès le plus jeune âge un handicap important et des complications graves : déformation du squelette éventuellement douloureuse, diminution de l'acuité visuelle, handicap social lié à des problèmes esthétiques…

Le syndrome de Marfan peut avoir des complications potentiellement mortelles, liées à l'atteinte aortique. Un suivi médical régulier (clinique et échographique) diminue ce risque.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Marfan ?

La diversité des systèmes atteints par le syndrome de Marfan et l'évolutivité de ses symptômes font que le diagnostic est parfois difficile à établir, surtout chez l'enfant. C'est pourquoi un ensemble de critères diagnostiques a été établi. Il existe différentes tables de critères. Les critères de Ghent sont présentés dans le tableau. Certains de ces critères sont dits « majeurs » et d'autres « mineurs ». Le diagnostic de syndrome de Marfan est posé lorsque un parent est malade et qu'il existe une atteinte d'au moins deux systèmes avec au moins un critère majeur, ou, lorsqu'il n'y a pas de parent malade, mais une atteinte de trois systèmes avec au moins deux critères majeurs.

En quoi consistent les tests diagnostiques et les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les autres examens complémentaires ciblent les différents systèmes atteints dans le syndrome de Marfan ; l'échocardiographie Doppler pour le cœur et l'aorte, les radiographies du rachis entier, l'IRM et le scanner pour l'atteinte du squelette et l'ectasie durale, l'examen du fond de l'œil pour la rétine, l'examen à la lampe à fente pour le cristallin…

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

De nombreuses maladies héréditaires du tissu conjonctif peuvent présenter quelques signes superposables à ceux du syndrome de Marfan : l'anévrysme aortique thoracique familial, le syndrome MASS (prolapsus de la valve mitrale, anévrysme aortique, vergetures et signes squelettiques), l'homocystinurie et le syndrome de Weill-Marchesani (qui présentent une ectopie du cristallin), le syndrome de Stickler (atteinte oculaire et articulaire), le syndrome de Beals (arachnodactylie), les syndromes d'Ehlers-Danlos (hyperlaxité articulaire, laxité excessive de la peau),…

Critères diagnostics du syndrome de Marfan selon Ghent			
Système	**Signes cliniques majeurs**	**Signes cliniques mineurs**	**Définition de l'atteinte du système**
squelettique	Pectus carinatum, ou exclavatum, nécessitant la chirurgie Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas ou envergure sur taille > 1,05 Signe du poignet ou du pouce Scoliose > 20 ou spondylolisthésis Extension maximale des coudes < 170 Pied plat Protrusion acétabulaire	Pectus excavatum modéré Hyperlaxité ligamentaire Palais ogival avec chevauchement des dents Faciès caractéristique	Majeure si au moins 4 signes cliniques majeurs sont présents
oculaire	Ectopie cristalline	Cornée plate Globe oculaire allongé Iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire	Présence d'au moins deux signes mineurs
cardio-vasculaire	Dilatation de l'aorte ascendante intéressant les sinus de Valsalva Dissection aortique	Insuffisance aortique Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans Calcification de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans Anévrysme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans	Présence d'au moins un signes mineurs
pulmonaire		Pneumothorax spontané Bulle apicale	Présence d'au moins un signe mineur
cutané		Vergetures (à l'exclusion de grossesse, perte de poids) Hernies récidivantes	Présence d'au moins 1 signe mineur
dure mère	Ectasie de la dure mère lombo-sacrée		Présence du signe majeur
génétique	Un parent direct ayant les critères diagnostiques Mutation de FBN1 déjà connue pour provoquer un MFS		

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

La seule façon de faire le diagnostic avant l'apparition des signes cliniques est de rechercher l'anomalie génétique lorsqu'on la connaît dans la famille. En effet chaque famille a

une mutation différente.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Marfan se transmet de manière autosomique dominante. Cela signifie que lorsqu'un des parents est atteint, le risque de transmission à la descendance est 50 %. Il est donc conseillé de consulter un médecin généticien pour en discuter (conseil génétique).

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Lorsque la mutation a été identifiée dans la famille, il est techniquement possible de faire un diagnostic prénatal par biopsie du trophoblaste entre les semaines 9 et 11 de gestation pour mettre en évidence le gène altéré. Dans la pratique, ce test est discuté au cas par cas avec les couples à risque, compte tenu de l'extrême variabilité génétique et clinique de cette maladie. Là encore, le diagnostic n'est possible techniquement que si la mutation est connue dans la famille. Il n'est pas toujours possible de retrouver la mutation.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Si un membre de la famille est atteint, il y a un risque pour que d'autres le soient aussi, à moins que ce cas ne soit unique (sporadique), car dû à une mutation nouvelle. C'est pourquoi il est important de prévenir les autres membres de la famille une fois le diagnostic posé, pour qu'ils puissent se faire examiner.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour le syndrome de Marfan ?

Il n'existe pas de traitement curatif pour cette maladie.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Une prise en charge pluri-disciplinaire est nécessaire. Elle concerne les spécialistes de chaque système touché par la maladie : cardiologue, orthopédiste, ophtalmologiste, rhumatologue, pédiatre, généticien... Ces consultations existent. Leurs coordonnées sont sur Orphanet (www.orpha.net).

Le cœur et les vaisseaux : il s'agit de ralentir la dilatation de l'aorte, en maintenant une tension artérielle normale (traiter l'hypertension), ralentir le cœur pour « économiser » l'aorte par des bêta-bloquants, limiter l'exercice physique. On peut proposer enfin un remplacement de l'aorte par une intervention chirurgicale de façon préventive. Il est généralement admis qu'une chirurgie de remplacement aortique doit être réalisée lorsque le diamètre de l'aorte atteint 5 à 5,5 cm (5 cm en cas d'histoire familiale de dissection), quelque soit l'âge des patients. Lorsque les valves du cœur sont touchées, il est nécessaire de prévenir une infection (endocardite) par des antibiotiques lorsqu'on s'expose à un risque infectieux (par exemple une extraction dentaire). Dans certains cas, on peut opérer les valves du cœur pour les réparer (plastie) ou les remplacer. Le remplacement valvulaire nécessite de prendre des anticoagulants à vie si la valve posée est une valve mécanique.

Les yeux : la myopie et l'astigmatisme se corrigent par des lunettes ou des lentilles. Lorsque le cristallin s'est détaché, il faut parfois le retirer par une chirurgie. Ceci oblige à porter des lentilles ou des lunettes après. Les petits détachements de la rétine doivent être traités au laser pour empêcher la rétine de se décoller. En cas de décollement de la rétine, une chirurgie est nécessaire rapidement. En cas de glaucome on prescrira des médicaments, ou on fera appel au laser ou à la chirurgie.

Le squelette : Les déviations de la colonne vertébrale peuvent se traiter par un maintien par corset. Chez les enfants, il devra être porté jour et nuit ou uniquement la nuit en fonction de l'importance et de l'évolutivité de la scoliose et ce pendant toute la période de croissance. Dans certains cas, la scoliose devra être corrigée par une chirurgie à la fin de la puberté. Les déformations thoraciques posent des problèmes esthétiques mais parfois aussi respiratoires : dans ce cas certaines d'entre elles peuvent être opérées. Les douleurs osseuses s'améliorent par l'exercice, de la glace ou de la chaleur, et des médicaments (antalgiques) légers.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Tous ces traitements visent à réduire la progression des différents symptômes et à prévenir les complications graves, potentiellement mortelles.

Quels sont les risques des traitements ?

La prise de médicaments bêta-bloquants (destinés à ralentir le cœur) peut entraîner une sensation de fatigue et des bronchospasmes chez les patients asthmatiques (difficulté à respirer par diminution du calibre des voies aériennes).

Les risques liés à la chirurgie cardiaque dépendent de l'état du patient, de l'état d'avancement de l'atteinte cardio-vasculaire et de la technique chirurgicale utilisée. Seul le chirurgien peut estimer les risques associés à une intervention particulière.

Le remplacement valvulaire par une valve mécanique nécessite la prise d'anticoagulants à vie. Les anticoagulants augmentent le risque hémorragique et nécessitent donc une surveillance régulière. Une valve artificielle nécessite la prévention de l'endocardite

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les bêtabloquants peuvent parfois entraîner une fatigue qui peut perturber la concentration. Ils peuvent aussi entraîner une baisse du désir sexuel. Ils sont le plus souvent très bien tolérés.

Les traitements orthopédiques du type corset peuvent être très contraignants au quotidien, surtout chez les enfants et adolescents, qui doivent porter un corset pendant toute la période de croissance. Leurs activités physique et sociale s'en verront affectées.

Quelles sont les autres modalités de prise en charge ?

La kinésithérapie est utile dans la prise en charge de l'atteinte squelettique et respiratoire.

L'orthodontie est nécessaire pour corriger les problèmes dentaires.

Une psychomotricité peut être utile entre 4 et 6 ans car des troubles de la psychomotricité

fine sont parfois observés et peuvent induire des troubles du graphisme et de la coordination. La vérification précoce, avant l'entrée en classe préparatoire, d'une bonne acuité visuelle ou une correction efficace permettent un apprentissage normal de la lecture.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Lors de l'annonce du diagnostic, ainsi qu'à d'autres étapes de la maladie, pouvoir en parler à des psychologues ou dans des groupes de soutien peut être nécessaire pour aider le patient à surmonter le poids d'une maladie à vie, contraignante, potentiellement transmissible à la descendance et qui présente des complications parfois mortelles. Il est des moments particulièrement sensibles au cours de la maladie : la décision d'avoir des enfants, ou son impossibilité, la venue d'un enfant atteint, le vécu de la différence par les enfants malades, la vie de couple.

Quels sont les changements de mode de vie qui peuvent influencer les symptômes de la maladie ?

Les efforts brutaux augmentent la tension artérielle : il est préférable de les éviter.

Comment se faire suivre ?

Il est indispensable de suivre l'évolution de l'atteinte du cœur et de l'aorte, par une échocardiographie une fois par an, et plus souvent lorsque l'évolution est plus rapide.

La surveillance annuelle des yeux (fond de l'œil, examen à la lampe à fente, tension intraoculaire) est également indispensable.

L'évolution des déformations squelettiques doit être suivie par un orthopédiste connaissant la maladie.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Compte tenu du risque vital d'une dissection aortique, il est important que la personne malade et son entourage en connaissent les signes d'alerte. Toute douleur de la poitrine, du dos, du cou ou de « l'estomac », évoquant le plus souvent une déchirure ou une brûlure, doit faire penser à une dissection aortique. La consultation aux urgences doit être immédiate. Il faut faire connaître sa maladie au personnel des urgences et présenter, si possible, sa carte personnelle de soins.

Les autres situations d'urgence pouvant survenir sont : le pneumothorax (douleur dans la poitrine et sensation de ne pas pouvoir respirer) et le décollement rétinien (vision d'un voile gris ou noir, ou cécité brusque).

Peut-on prévenir le syndrome de Marfan ?

Il n'existe pas de mesures permettant de prévenir la maladie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire et sportive ?

Une enquête récente auprès de membres d'associations de patients européens a montré que, bien que la maladie de Marfan ait un retentissement important sur la vie quotidienne, la plupart des malades parviennent à s'adapter à ces difficultés. L'acceptation de la maladie est déterminée plus par l'attitude vis-à-vis de la maladie que par les symptômes physiques objectifs : il faut encourager une attitude positive. Les vies familiale, professionnelle et sociale peuvent être vécues normalement.

Des précautions simples sont toutefois à prendre au quotidien. Il faudra éviter les efforts, le portage de poids, les chocs, tant dans la vie quotidienne que professionnelle. Certains sports sont interdits, comme l'haltérophilie ou le fitness. D'autres seront tolérés de temps à autre en fonction des cas. Il ne faut jamais commencer une activité physique sans en avoir discuté avec le médecin, en fonction de l'évolution de la maladie comme des médicaments administrés.

En ce qui concerne la scolarité des enfants, ils peuvent être normalement scolarisés. Il sera nécessaire de prévenir les enseignants sur les conséquences de la maladie (fatigabilité, acuité visuelle, motricité) et de son traitement (fatigue due aux bêta-bloquants...). L'activité physique des enfants sera encadrée mais maintenue avec les restrictions exposées plus haut.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Des recherches en cours portent sur les meilleures techniques chirurgicales pour traiter les complications aortiques du syndrome de Marfan, que ce soit en chirurgie ouverte ou par voie endovasculaire, c'est-à-dire de manière moins invasive en faisant passer des instruments et des prothèses à travers les artères sans ouvrir le thorax.

Il existe aussi des travaux de recherche chez la souris visant à mieux cerner le mécanisme de cette maladie. Ainsi, la fibrilline défectueuse pourrait elle-même induire l'action de molécules inflammatoires qui entretiendraient sa dégradation.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net) .

Les prestations sociales en France

En France, la reconnaissance du handicap et la détermination du taux d'invalidité relèvent de la Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel (COTOREP) pour les adultes et de la Commission Départementale d'Education Spéciale (CDES) pour les enfants.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Guillaume Jondeau

Centre de référence pour le syndrome de Marfan
Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Française du Syndrome de Marfan

Association Française du Syndrome de Marfan

Le syndrome de Noonan

Le syndrome
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Noonan. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

Le syndrome

Qu'est-ce que le syndrome de Noonan ?

Le syndrome de Noonan est un syndrome d'origine génétique qui se manifeste par un aspect particulier des traits du visage, des malformations du cœur et une petite taille. Il existe parfois un déficit intellectuel et un retard d'acquisition du langage. Il a été décrit pour la première fois par la cardiopédiatre Jacqueline Noonan en 1963.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

Sa prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment donné) est de 1 sur 2000 à 1 sur 2500.

Qui peut en être atteint ?

Le syndrome de Noonan touche indifféremment les garçons et les filles. Cette maladie n'est pas spécifique d'une population ou d'une région particulières.

A quoi est-il dû ?

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique. Il existe des cas familiaux (transmission de génération en génération) et des cas sporadiques (l'accident génétique survient à la conception de l'enfant).

Le syndrome de Noonan est dû à une altération d'un gène (mutation). Dans plus de 50% des cas familiaux, il est dû à une mutation du gène appelé *PTPN11* (pour « Proteine-Tyrosine Phosphatase Nonrecepteur-Type 11 »), localisé sur le chromosome 12 (12q24.1). Ce gène permet la fabrication d'une protéine, la tyrosine phosphatase SHP-2, qui est présente en grande quantité dans l'organisme. Elle joue un rôle dans la régulation des informations échangées entre les cellules et intervient dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Plus récemment, on a mis en évidence des mutations du gène *K-RAS* chez quelques patients porteurs d'un syndrome de Noonan (environ 5%). *PTPN11* et *K-RAS* sont des partenaires

chimiques. L'altération de l'un ou de l'autre gène conduit aux mêmes résultats.

Est-il contagieux ?

Comme toute les maladies génétiques, le syndrome de Noonan n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

L'expression et la gravité de la maladie sont très variables d'une famille à l'autre, d'un individu à l'autre. Le syndrome de Noonan peut affecter à des degrés divers presque tous les organes ou fonctions.

- Les traits du visage sont particuliers : les patients atteints du syndrome ont « un air de famille ». Ces caractéristiques du visage sont plus ou moins visibles et évoluent souvent avec l'âge. Elles sont peu marquées à la naissance, plus prononcées dans l'enfance et peuvent s'effacer à l'âge adulte. Ces traits peuvent inclure : des pommettes peu développées, un nez court et retroussé, des oreilles épaisses, inclinées en arrière, avec un lobe protubérant ; des yeux trop écartés (hypertélorisme), des paupières supérieures qui couvrent plus l'œil que normalement (ptosis) et des fentes des paupières dirigées vers le bas et le dehors ; un palais de forme ogivale ; un visage d' aspect triangulaire. Les dents sont parfois mal implantées. Le cou paraît court et palmé.

- Une malformation cardiaque est présente à la naissance chez 80% des enfants. L'anomalie la plus fréquente est un rétrécissement de l'artère pulmonaire, qui relie le cœur aux poumons, ou des valves dont elle est pourvue à sa sortie du coeur (sténose valvulaire pulmonaire). Un épaississement du muscle cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique) est également retrouvé chez 20 à 30% des personnes porteuses d'un syndrome de Noonan. Cet épaississement peut être présent dès la naissance, ou se constituer avec l'âge.

- La taille et le poids sont habituellement normaux à la naissance. Les nourrissons atteints d'un syndrome de Noonan ont souvent des difficultés pour se nourrir et, très souvent, leur poids descend en dessous de la normale durant les premiers mois de vie. Ces difficultés alimentaires disparaissent après 2 ans. A ce moment, la taille et le poids peuvent être inférieures à la normale. La croissance se normalise dans l'enfance, mais la taille reste légèrement inférieure à la norme dans plus de la moitié des cas. A la puberté, la croissance est ralentie. A l'âge adulte, la taille est souvent plus petite que la normale, entre 140 et 160 cm en général, mais certaines personnes ont une taille adulte tout à fait normale.

- Le thorax est déformé : il est large et bombé, avec des mamelons plus écartés que la normale, et le sternum (l'os au milieu de la poitrine) présente une angulation anormale : trop saillant dans la partie haute du thorax, trop enfoncé dans la partie inférieure, ou le thorax peut être en creux (pectus excavatum). La colonne vertébrale peut présenter une déviation (scoliose). Souvent, les petites articulations des mains sont trop extensibles.

- Des difficultés d'apprentissage sont communes (30% des enfants) et parfois une véritable déficience intellectuelle est présente, mais elle est rarement sévère. Généralement, elle se limite à un retard des acquisitions (en particulier du langage) qui n'empêche pas une bonne intégration sociale dans la majorité des cas. Une diminution du tonus musculaire (hypotonie) est souvent à l'origine d'un léger retard moteur dans la petite enfance.

- Des troubles de la coagulation peuvent être présents. Ils entraînent chez certains patients une tendance aux saignements mais très rarement des hémorragies sévères.

- Chez les garçons, les testicules peuvent rester en position abdominale, au lieu de descen-

dre dans les bourses (cryptorchidie). En l'absence de traitement, cette anomalie de position des testicules peut entraîner une infertilité à l'âge adulte. Un retard de la puberté s'observe dans les deux sexes.

- Une surdité doit être recherchée : elle peut aggraver le retard d'acquisition du langage. Un strabisme est parfois présent.

- Un dysfonctionnement des cellules de la mœlle osseuse qui fabriquent les cellules du sang peut se rencontrer. Il se traduit chez le jeune enfant par un taux accru de globules blancs dans le sang. Généralement ce problème disparaît spontanément. Il existe une prédisposition à certaines leucémies, en particulier la leucémie myélomonocytaire juvénile. Cette leucémie touche environ 1% des enfants atteints par le syndrome.

- On observe fréquemment des anomalies de pigmentation de la peau : des taches cutanées dites «café au lait », de petits grains de beauté (naevi) très pigmentés (lentigines). Les cheveux sont souvent bouclés.

- D'autres manifestations plus inconstantes sont : des anomalies du système lymphatique, une malformation des reins ou des voies urinaires, des sourcils très clairsemés.

Comment expliquer les symptômes ?

Les raisons de la variabilité des manifestations du syndrome de Noonan ne sont pas connues. Des études récentes suggèrent une fréquence plus importante de sténose valvulaire pulmonaire chez les malades qui portent une mutation du gène *PTPN11*, tandis que les malades n'ayant pas cette mutation présentent plus souvent une cardiomyopathie. Les taches pigmentées (lentigines) et la surdité sont associées dans plus de 95% des cas avec quelques mutations particulières de *PTPN11*.

Quelle est son évolution ?

Beaucoup de manifestations de la maladie sont présentes dès la naissance mais elles sont discrètes et peu spécifiques. C'est pourquoi le diagnostic de syndrome de Noonan est souvent tardif (entre 5 et 10 ans) lorsqu'il n'y a pas de rétrécissement de la valve pulmonaire ou de cardiomyopathie. Les particularités du visage s'estompent à l'âge adulte. En général, la forme du visage reste cependant triangulaire, et les plis normaux du visage sont souvent accentués.

Les anomalies cardiaques sont la principale source de complications. La plupart des malformations du cœur sont bénignes : elles peuvent se corriger spontanément ou par une opération. L'hypertrophie du muscle cardiaque est habituellement stable, mais peut évoluer rapidement et défavorablement et mettre en jeu le pronostic vital ou provoquer des troubles du rythme cardiaque. Ceci est toutefois rare.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Noonan ?

Les manifestations caractéristiques du syndrome de Noonan (traits du visage, problème cardiaque, petite taille...) permettent théoriquement de poser facilement le diagnostic. En pratique, il est parfois très difficile d'affirmer le diagnostic, tant les manifestations sont variables et « subtiles » pour le non-spécialiste. La confirmation est possible dans presque

50% des cas par simple prise de sang. Elle permet de réaliser un test génétique mettant en évidence la mutation du gène *PTPN11* ou du gène *K-RAS*. Néanmoins, dans près de la moitié des cas, ce diagnostic ne peut être confirmé, et reste purement clinique. On peut espérer que les progrès de la génétique permettront dans un avenir proche de confirmer le diagnostic dans la majorité des cas. Il faut insister sur le fait que le diagnostic génétique du syndrome de Noonan est très complexe, et qu'il peut nécessiter plusieurs mois de travail.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

L'ensemble des signes cliniques du syndrome de Noonan peut évoquer une maladie chromosomique particulière, le syndrome de Turner qui n'affecte que les filles. Dans le syndrome de Noonan le nombre de chromosomes est normal, ce qui n'est pas le cas dans le syndrome de Turner (il manque un chromosome X). Un examen des chromosomes (caryotype) permet de les différencier.

Il faut également le distinguer des autres syndromes associant visage caractéristique (qui rappelle celui du syndrome de Noonan, en plus marqué), cardiopathie congénitale et déficit intellectuel : le syndrome de Costello, dû à des mutations du gène *H-RAS*, (un autre partenaire du gène *PTPN11*) et le syndrome facio-cardio-cutané (CFC), dû à des mutations de plusieurs gènes partenaires de *PTPN11* : les gènes *BRAF*, *MEK1*, *MEK2* et *K-RAS*. Ces deux syndromes peuvent être confondus avec le syndrome de Noonan, chez le jeune enfant, mais ils s'en distinguent par leur évolution.

La présence de taches cutanées « café au lait » peut également entraîner une confusion diagnostique avec une neurofibromatose de type 1, d'autant que celle-ci peut s'accompagner d'un rétrécissement de l'artère pulmonaire (jadis, on parlait de syndrome de Watson pour qualifier cette association).

Le syndrome de Williams, dû à la perte d'un petit fragment du chromosome 7, peut parfois faire penser à un syndrome de Noonan chez le nourrisson, mais l'évolution et les particularités du visage permettent de les distinguer dès la petite enfance.

Le syndrome LEOPARD présente des manifestations similaires au syndrome de Noonan et plus particulièrement la présence de taches « café au lait ». De plus, une mutation du gène *PTPN11* est aussi présente dans le syndrome LEOPARD.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Il n'y a pas de dépistage de cette maladie.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Une personne atteinte a donc 50% de risque d'avoir des enfants également atteints de ce syndrome, quel que soit leur sexe et le gène impliqué. Lorsque les deux parents sont indemnes, le risque de d'avoir un deuxième enfant atteint est de moins de 1%.

Les femmes atteintes du syndrome de Noonan n'ont généralement pas de problème de ferti-

lité. La fertilité est probablement normale chez les hommes en l'absence de cryptorchidie.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est techniquement réalisable, mais, en pratique, et après une consultation de génétique préalable, il peut être réalisé dans deux situations : 1) après la naissance d'un premier enfant atteint de syndrome de Noonan, et 2) lorsqu'un des parents est lui-même atteint. Dans les deux cas, une mutation d'un des gènes du syndrome doit avoir été démontrée avant la grossesse. Le diagnostic génétique peut se faire, dans ces conditions, sur un prélèvement de placenta (villosités choriales encore appelé trophoblaste) entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à partir de 15 semaines. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter au préalable en consultation de génétique. Le test génétique ne permet pas de prédire la sévérité de la maladie chez l'enfant à naître, ni en terme de malformation, ni en terme de retard de développement.

Le syndrome de Noonan peut se manifester avant la naissance par divers signes visibles à l'échographie : une quantité excessive de liquide amniotique, la présence d'un oedème de la nuque (clarté nucale) au premier trimestre, voire parfois de vrais kystes liquidiens au niveau du dos (hygroma). En pratique, ces signes ne permettent pas d'évoquer un syndrome de Noonan en l'absence d'une histoire familiale, car ils ne sont pas du tout spécifiques. Les malformations cardiaques et la cardiomyopathie peuvent être décelées avant la naissance. Toutefois, l'anomalie la plus commune (le rétrécissement de l'artère pulmonaire) est pratiquement indétectable avant la naissance. En cas d'amniocentèse – qui peut être proposée après la découverte d'une malformation du cœur -, le syndrome de Noonan ne pourra pas être diagnostiqué en l'absence d'une histoire familiale : l'étude du gène *PTPN11* est beaucoup trop complexe, et d'autre maladies génétiques peuvent se présenter, à la naissance, avec une combinaison de clarté nucale et de malformation du cœur.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les frères et sœurs du malade qui n'ont pas le syndrome de Noonan, n'ont pas plus de risque que la population générale d'avoir des enfants atteints par ce syndrome.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas de traitement spécifique mais une prise en charge pluridisciplinaire est conseillée ou requise. Les traitements sont dits symptomatiques, ils dépendent des anomalies et de l'organe impliqué et ne sont pas spécifiques du syndrome de Noonan.

Des examens cardiologiques comprenant une échocardiographie et un électrocardiogramme (ECG) sont indispensables dès la naissance afin de dépister précocement toute anomalie du cœur. Une correction chirurgicale de la malformation est souvent possible et devra être discutée avec un chirurgien cardiopédiatre. Même s'il n'y a pas de malformation, le cœur doit être surveillé à intervalles réguliers, car l'épaississement du muscle cardiaque peut se constituer au cours du temps et entraîner des troubles du rythme du coeur (arythmie).

Une consultation avec un orthopédiste sera indispensable en cas de déformation de la co-

lonne ou d'autre anomalie des os. La déformation du thorax est difficile à corriger.

Avant toute intervention chirurgicale, un bilan de coagulation sera réalisé, et des précautions supplémentaires doivent être prises pour éviter, voire traiter rapidement toute hémorragie pendant ou après l'intervention.

Si le retard de croissance est important, un traitement par hormone de croissance peut être discuté. Cependant, dans le cadre d'essais thérapeutiques, il a été montré que le traitement par hormone de croissance est souvent décevant, car elle n'entraîne pas toujours une accélération de la croissance. Actuellement, l'indication de ce traitement reste donc discutée.

Une consultation avec un endocrinologue est conseillée en cas de retard pubertaire (retard de pilosité, de développement des seins chez la fille...). Une thérapie hormonale (stéroïdes sexuels) est souvent prescrite.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Les malades ayant une tendance aux saignements doivent éviter l'utilisation d'aspirine ou tout autre médicament qui ralentit ou empêche la coagulation du sang.

Comment se faire suivre ?

Un suivi régulier par un cardiologue est indispensable, jusqu'à l'âge adulte. Sa fréquence est conditionnée par les anomalies observées, mais, même lorsque les premiers examens sont normaux, des examens périodiques sont recommandés jusqu'à l'âge adulte.

Il est indispensable de suivre le développement psychomoteur des jeunes enfants, de dépister une éventuelle surdité, et d'orienter le plus rapidement les enfants présentant des difficultés vers une structure de rééducation (en France, Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP), Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile (SESSAD),...) En cas de trouble du langage, une rééducation orthophonique soutenue peut être très bénéfique. Les performances scolaires et les capacités intellectuelles devraient être évaluées avant l'entrée en Classe Préparatoire (CP). Des examens complets de l'audition et de la vue sont recommandés.

Une évaluation régulière des paramètres de croissance est réalisée jusqu'à la fin de l'adolescence.

Si l'appareil urinaire présente des anomalies, une échographie rénale et une analyse d'urine sont prescrites.

Un conseil génétique sur le risque de transmettre la maladie à sa descendance et sur les différentes options qui s'offrent est recommandé lorsque le malade est en âge d'avoir des enfants.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Dans la majorité des cas, les enfants atteints du syndrome de Noonan ont un développement normal et ne présentent pas de problèmes d'intégration socio-professionnelle à l'âge adulte.

Le déficit intellectuel, lorsqu'il est présent, est généralement peu sévère, la plupart des enfants peuvent suivre une scolarité normale avec un soutien complémentaire (orthophonie, psychomotricité).

La présence d'une anomalie cardiaque et la tendance aux saignements peut limiter la pratique de certains sports.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Actuellement, les chercheurs essaient de déterminer quels sont les autres gènes impliqués dans le syndrome de Noonan, en dehors des gènes *PTPN11* et *K-RAS*.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints du syndrome de Noonan ?

En contactant les associations de malades consacrées au syndrome de Noonan. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

Les prestations sociales en France

Le syndrome de Noonan de fait pas partie des Affections à Longue Durée (ALD) automatiquement prises en charge à 100% par la sécurité sociale pour le remboursement des frais médicaux. Cependant une demande peut être réalisée auprès du médecin traitant.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

Avec la collaboration de :

Professeur Alain Verloes

Centre de référence sur les anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique

Département de Génétique
Hôpital Robert Debré, Paris

Professeur Stalinslas Lyonnet

Département de génétique
Unité de génétique moléculaire
Hôpital Necker, Paris

Docteur Boris Keren

Département de Génétique
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Association Française du syndrome de Noonan

A.F.S.N.

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

Le syndrome de Prader-Willi

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Prader-Willi. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Prader-Willi ?

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique qui se caractérise à la naissance par une diminution du tonus musculaire (hypotonie) et des difficultés à s'alimenter. Au cours de la vie, la régulation des différentes fonctions vitales peut être perturbée : métabolisme, croissance, développement sexuel, respiration et sommeil, sensibilité à la douleur, contrôle des émotions et résistance au stress. Une dépense de calories diminuée et une prise excessive d'aliments (hyperphagie), en l'absence de contrôle, entraîne une obésité grave. Des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement peuvent être également présents. La sévérité des manifestations varie beaucoup d'un enfant à l'autre.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) du SPW est estimée de 1 sur 20 000 à 1 sur 25 000.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

La maladie touche indifféremment les enfants des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique.

A quoi est-il dû ?

Le SPW est dû à une anomalie génétique, c'est-à-dire à la modification de certains gènes situés dans une région appelée 15q11-q13 du chromosome 15 provenant du père. Ces gènes ne sont pas fonctionnels.

A l'état normal, chacun de nous possède deux chromosomes 15 dont l'un provient du père, l'autre de la mère. La région 15q11-q13 du chromosome 15 à une particularité : elle est soumise à ce que l'on appelle le phénomène d'empreinte parentale. Les gènes situés dans

cette région remplissent différemment leur fonction selon qu'ils sont situés sur le chromosome hérité du père ou de la mère. Ainsi, à l'état normal, sur le chromosome 15 transmis par le père, les gènes localisés dans la région 15q11-q13 sont fonctionnels, alors que ces mêmes gènes portés par la région 15q11-q13 du chromosome 15 transmis par la mère sont « silencieux » et ne remplissent pas de fonction.

Dans le SPW les gènes localisés dans la région 15q11-q13 du chromosome 15 transmis par le père ne sont pas fonctionnels ou sont absents. Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette anomalie :

- dans 70 % des cas, elle est due à la perte d'un morceau plus ou moins grand du chromosome 15 hérité du père (délétion ou microdélétion 15q11-q13).
- dans 25 à 30 % des cas, l'enfant atteint de SPW a reçu deux exemplaires du chromosome 15 provenant de la mère (disomie uniparentale), et aucun du père.
- dans moins de 5% des cas, il s'agit d'une anomalie isolée sans délétion détectable ni disomie. Elle concerne la région particulière du chromosome 15 appelée « centre de l'empreinte » : on parle alors d'anomalie d'empreinte.
- enfin dans des cas exceptionnels, un petit morceau d'un autre chromosome est venu se coller sur le chromosome 15 (translocation).

Un certain nombre de gènes (au moins 16) de la région 15q11-q13 impliqués dans le SPW sont maintenant connus. Il reste à présent à déterminer ce en quoi et comment chacun de ces gènes est impliqué dans la maladie.

La majorité des cas (98 %) de SPW sont sporadiques ou dits *de novo*, c'est-à-dire que l'apparition de cette affection est la conséquence d'un « accident génétique » qui n'est pas prévisible : l'enfant est malade alors que ses parents ne sont pas atteints ni porteurs de la maladie. Les cas familiaux sont très rares.

Est-il contagieux ?

Non, le SPW n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Avant la naissance (période anténatale), certaines manifestations du SPW peuvent être déjà présentes : diminution des mouvements du fœtus avec parfois un excès de liquide amniotique (hydramnios).

Après la naissance, les manifestations du SPW évoluent en deux phases, en fonction de l'âge.

De la naissance à deux ans

Dès la naissance, les bébés atteints de SPW présentent une diminution importante du tonus musculaire (bébé mou, hypotonique) qui est à l'origine de nombreux problèmes :

- troubles de la succion et de la déglutition entraînant des difficultés pour se nourrir et la plupart du temps une mauvaise prise de poids dans les premiers mois de vie.
- retard dans l'acquisition de la marche qui se fait en moyenne vers 24 mois.
- infections respiratoires pendant l'enfance liées à une faiblesse des muscles respiratoires et à des troubles de la respiration d'origine neurologique.
- problèmes d'élocution (dysarthrie) et de mastication.

Des traits caractéristiques du visage sont également présents, associés à des pieds et des mains plus petits que la moyenne (acromicrie).

Après deux ans

Les difficultés pour se nourrir disparaissent mais d'autres problèmes alimentaires les remplacent. Les besoins en apports caloriques sont inférieurs d'environ 30 % à la moyenne. Les enfants atteints de SPW dépensent moins de calories que les autres, ce qui contribue à une prise de poids rapide. De plus, ils ont un appétit excessif et une tendance à manger trop (hyperphagie). Les accès d'hyperphagie est incontrôlable et le stress alimentaire permanent. Lorsqu'ils commencent à devenir autonome, ces enfants peuvent développer de nombreuses stratégies pour accéder à la nourriture (mensonges, vols, visites au réfrigérateur la nuit....) et la recherche de nourriture peut devenir une obsession. Il faut donc contrôler strictement l'accès à la nourriture. En l'absence de régime alimentaire strict, les enfants atteints de SPW ont tendance au surpoids voire à l'obésité.

L'hypotonie musculaire diminue généralement dans les premières années de vie mais il persiste une fatigue lors d'efforts physiques. Cette fatigue peut contribuer également à une certaine maladresse pour la réalisation d'actions demandant précision ou minutie.

Chez les garçons, les testicules peuvent rester dans l'abdomen, au lieu de descendre dans les bourses (cryptorchidie) et le pénis est anormalement petit (micropénis). Chez les filles, le clitoris et les petites lèvres sont peu développés. Le développement pubertaire est absent ou incomplet, les règles sont retardées, irrégulières et de faible abondance, ou absentes. Un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance entraîne, le plus souvent, une petite taille chez les enfants atteints de SPW.

Un déficit intellectuel peut être présent mais reste modéré et extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Des difficultés d'apprentissage et d'expression orale sont fréquentes avec des difficultés à articuler.

Des troubles du comportement apparaissent également avec une alternance entre des périodes de crises et un retour à l'équilibre. Ces troubles peuvent prendre la forme de crises de colère, ou de rigidité et d'obsessions, et s'accompagnent souvent de grattages de peau, de troubles du sommeil.

- les crises de colère ressemblent à celles que peuvent avoir des enfants de 2 à 5 ans. Il ne s'agit pas de caprices : elles sont dues à la maladie. Elles peuvent être brutales et difficiles à contrôler, parfois violentes pour l'entourage ou accompagnées d'une destruction d'objets environnants. Il y a toujours un facteur déclanchant : changement de routine générateur d'anxiété, fatigue, frustrations, souvent en rapport avec la nourriture.

- les enfants ont tendance à être entêtés, à être attachés à des rituels et parfois avoir des comportements obsessionnels, des idées fixes, des manies répétitives (collection d'objets ou encore répétitions de mots ou phrases).

Des troubles psychiatriques tels que dépression, perte de contact avec la réalité (psychose), hallucinations peuvent apparaître à l'adolescence. Les troubles psychotiques concernent environ 16 % des adolescents, plus particulièrement ceux qui ont une disomie uniparentale. Ils sont précédés de douleurs, insomnie, angoisses extrêmes, et semblent apparaître à la suite de périodes de stress important.

D'autres manifestations du SPW peuvent également être présentes et sont variables d'un individu à l'autre :

- au niveau des os, un risque plus élevé de luxation des hanches à la naissance et de déviations de la colonne vertébrale (scoliose et/ou cyphose).

- au niveau des yeux, un risque plus élevé de développer une myopie (difficulté à voir de loin), un strabisme (l'enfant louche), d'astigmatisme (vision imprécise) ou une hypermétropie (la vue de près est floue).

- au niveau de la peau, une tendance à se gratter de façon excessive associée à une fragilité de la peau entraîne des lésions pouvant devenir invalidantes. Une diminution de la sensibilité à la douleur accentue le problème (bleus, écorchures, brûlures).

- des problèmes de régulation de la température du corps : fièvres inexpliquées ou au contraire peu de fièvre en cas d'infection.

- des problèmes dentaires avec troubles de l'émail et une salive épaisse entraînent des caries plus fréquentes que la moyenne.

- des convulsions, des troubles du cycle du sommeil, des problèmes respiratoires pendant la nuit peuvent également survenir.

Comment expliquer les symptômes ?

De nombreuses manifestations du SPW sont en relation avec un dysfonctionnement de l'hypothalamus, structure située au niveau du cerveau qui régule les fonctions hormonales et certains comportements :

- L'hypothalamus intervient dans la sensation de faim et de satiété. En effet, le contrôle du poids se fait sous l'intervention de plusieurs hormones, en particulier une hormone secrétée par l'estomac, la ghreline, qui agit au niveau de l'hypothalamus : elle stimule l'appétit et entraîne une augmentation de la prise alimentaire. Chez les personnes atteintes de SPW, on retrouve une augmentation anormale de la quantité de ghreline. Cette augmentation expliquerait en partie le dérèglement de l'hypothalamus entraînant une sensation de satiété plus tardive avec une envie de manger plus fréquemment et en plus grande quantité.

- L'hypothalamus intervient également dans la régulation des hormones impliquées dans le développement sexuel. Dans le SPW, leur production insuffisante (hypogonadisme) est à l'origine du développement pubertaire incomplet.

- Un dysfonctionnement de l'hypothalamus est également impliqué dans le retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance.

- Enfin, d'autres manifestations du SPW semblent également être en relation avec un dérèglement de l'hypothalamus tels que les troubles respiratoires, les troubles de la régulation de la température (thermorégulation), le seuil élevé de résistance à la douleur, la diminution de la résistance au stress et les troubles du comportement.

Quelle est son évolution ?

A l'âge adulte, avec le développement de l'autonomie, l'évolution du SPW est dominée par les troubles du comportement alimentaire et par l'aggravation d'une obésité. L'obésité peut entraîner des complications qui menacent l'espérance de vie : diabète, problèmes cardiaques ou vasculaires, problèmes respiratoires, œdème lymphatique (lymphœdème). De plus,

les troubles psychologiques (colères, anxiété) peuvent être invalidants pour l'insertion socioprofessionnelle.

Par ailleurs, la ménopause est souvent plus précoce, s'accompagnant d'une fragilité osseuse (ostéoporose) et d'un risque accru de fractures, si aucun traitement médical (traitement substitutif) n'a été instauré. Lorsque les fractures sont très fréquentes, elles peuvent parfois aboutir à une perte de la marche.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Prader-Willi ?

Le diagnostic est évoqué à partir des manifestations du SPW qui sont très différentes en fonction de l'âge : hypotonie en période néonatale, obésité avec retard statural pendant l'enfance et l'adolescence, troubles du comportement évocateurs. La confirmation du diagnostic se fait sur une simple prise de sang qui permet de rechercher l'anomalie génétique en cause. Les médecins ont alors le choix entre deux démarches :

- la 1ère démarche consiste à confirmer le diagnostic de SPW, sans préjuger de sa cause, par un examen utilisant une technique de biologie moléculaire (étude de la méthylation de la région 15q proximale) réalisée sur une simple prise de sang. Dans un deuxième temps, le recours à des examens spécifiques (hybridation *in situ* en fluorescence ou FISH pour la délétion, marqueurs microsatellites pour la disomie et les mutations d'empreinte), permettent de préciser le type d'anomalie génétique en cause dans la famille concernée.

- la 2ème démarche débute directement par l'utilisation de la technique FISH plutôt que par la biologie moléculaire. Dans les situations de délétions, rencontrées dans plus de 2/3 des cas, cette approche permet simultanément d'établir définitivement le diagnostic et de préciser le type d'anomalie génétique responsable.

L'identification de l'anomalie génétique est importante pour déterminer le risque de transmission du SPW à la descendance.

Si l'examen est négatif et que le diagnostic de SPW est fortement suspecté, d'autres analyses seront nécessaires.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Dans la majorité des cas, le SPW est sporadique, c'est à dire qu'il survient pour la première fois dans une famille. Le risque d'avoir d'autres enfants atteints du SPW pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint est très rare. Il dépend de la nature de l'anomalie génétique trouvée chez ce dernier.

Dans le cas d'une disomie uniparentale d'origine maternelle et dans la majorité des cas dus à une délétion, et s'il a été prouvé que les parents n'en sont pas porteurs, le risque est faible, de l'ordre de 1 %.

Le risque est plus élevé s'il s'agit d'une délétion présente dans le centre d'empreinte du chromosome 15 (anomalie d'empreinte, 2 % des cas) ou dans un cas particulier et très rare

de délétion (délétion due à une translocation équilibrée présente chez l'un des parents), le risque de survenue chez un autre enfant peut alors atteindre 50 %.

Dans le cas exceptionnel où une personne atteinte attendrait un enfant, le risque de transmission de la maladie dépend également de l'anomalie génétique présente :

- dans le cas d'une délétion, un homme atteint de SPW a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants. Une femme à un risque sur deux d'avoir un enfant atteint du syndrome d'Angelman. Le syndrome d'Angelman est aussi lié à une anomalie du chromosome 15 et est concerné par le phénomène d'empreinte parentale. Dans ce syndrome, ce sont les gènes maternels qui ne s'expriment pas et les manifestations de la maladie sont complètement différentes du SPW.

- dans le cas d'une disomie uniparentale, en l'état actuel des connaissances, les enfants d'une personne atteinte de SPW n'ont pas plus de risque que la population générale d'être également malades.

Quelle que soit la situation, une enquête familiale réalisée par un médecin généticien est conseillée, pour une évaluation précise du risque.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de la maladie de SPW et qu'il s'agit d'une mutation d'empreinte, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie.

Lorsqu'il n'y a pas d'antécédents familiaux, la découverte d'un SPW est généralement fait par hasard lors d'une amniocentèse réalisée pour une autre cause, pour âge maternel élevé ou recherche d'autres anomalies chromosomiques.

Un diagnostic prénatal peut également être proposé en cas de mouvements fœtaux diminués et/ou d'un excès de volume du liquide amniotique (hydramnios). Cependant, un caryotype standard normal ne permet pas d'écarter un SPW. Dans ces cas là, des techniques spécifiques doivent être utilisées (FISH).

Les examens sont réalisés après une amniocentèse ou un prélèvement de villosités choriales. L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à l'aide d'une seringue à travers la paroi abdominale. Cet examen est proposé vers la 15ème semaine de grossesse.

Le prélèvement des villosités choriales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 11ème semaine de grossesse.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et s'il s'avère que le fœtus est porteur de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les frères et sœurs du malade qui n'ont pas le SPW n'ont pas plus de risque que la population générale d'avoir des enfants atteints par ce syndrome.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement qui guérisse complètement ce syndrome car il est d'origine génétique. Cependant la prise en charge précoce et multidisciplinaire améliore l'évolution de la maladie et diminue les complications.

La prise en charge du SPW doit être mise en place dès que le diagnostic est confirmé. Elle fait intervenir une équipe médicale pluridisciplinaire.

Hypotonie

A la naissance, l'hypotonie entraîne une hospitalisation dans 90 % des cas, car l'importance des troubles peut rendre toute alimentation impossible. Il est souvent nécessaire d'avoir recours à un petit tube introduit par le nez ou la bouche jusqu'à l'estomac pour l'alimentation durant les premières semaines de vie (gavage gastrique). L'utilisation de tout autre moyen pour maintenir au maximum une alimentation par la bouche est fortement conseillée : tétines « usagées » à trous larges ou biberons adaptés (biberons–cuillères) par exemple.

Jusqu'à l'âge de deux ans, la tonicité est améliorée par une stimulation adaptée et notamment grâce à des séances de kinésithérapie ou de psychomotricité plusieurs fois par semaine. Un appareillage, et plus particulièrement un siège moulé, peut être proposé si l'importance de l'hypotonie le justifie pour maintenir l'enfant en position assise et éviter les déformations du dos.

Poids et troubles du comportement alimentaire

Un régime alimentaire adapté est indispensable dès la naissance : au début, il permettra d'éviter les carences liées aux problèmes d'alimentation. Par la suite, il permettra de limiter l'apport calorique pour limiter le surpoids et éviter l'obésité et devra être maintenu tout au long de la vie. Les enfants qui suivent un régime adapté et ont des activités physiques maintiennent généralement un poids raisonnable. A ce jour, aucun traitement des troubles du comportement alimentaire n'a montré d'efficacité.

Retard de croissance

Un traitement par l'hormone de croissance, et notamment par somatropine recombinante a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en tant que médicament orphelin pour le SPW. Il permet d'accélérer la vitesse de croissance, d'augmenter la masse musculaire, de diminuer la masse graisseuse, d'augmenter la densité osseuse et d'augmenter la dépense énergétique du corps. L'hormone de croissance s'administre par des injections sous la peau (sous-cutanées) et sa dose est déterminée par l'endocrinologue ou le pédiatre en fonction du poids et de la croissance de l'enfant. Ce traitement permet également d'améliorer l'agilité et l'activité physique. Actuellement il n'y a pas d'indication de ce traitement chez les adultes. Cependant certains adultes peuvent en bénéficier, si un déficit complet en hormone de croissance persiste à l'âge adulte.

Retard pubertaire

Un bilan dans un service d'endocrinologie est indispensable afin d'envisager des traitements par hormones de substitution. A la puberté, ce traitement permet un développement pubertaire complet. Chez le garçon, ce traitement se fait par la testostérone, actuellement réalisé par voie intramusculaire toutes les trois semaines. Chez la fille, le traitement associe oestrogènes naturels et progestatifs.

L'apport de ces hormones peut être maintenu jusqu'à l'âge normal de la ménopause chez la femme (plus tard chez l'homme). Cela permet de préserver des complications graves que sont la diminution de la densité osseuse (ostéoporose) et les problèmes cardiaques et de maintenir la masse musculaire.

Autres manifestations

Chez les garçons, si les testicules sont restés en position abdominale, une chirurgie dite d'abaissement testiculaire permettra de les redescendre dans les bourses. Cette intervention doit se faire se fait généralement avant l'âge de deux ans.

Les lésions de grattage doivent toujours être surveillées car des risques de surinfection sont possibles. Parfois elles nécessitent des soins dermatologiques adaptés voire des greffes de peau prélevée dans une zone de peau saine (autogreffes).

Quels sont les risques du traitement ?

Le traitement par hormone de croissance entraîne une augmentation de la vitesse de croissance ; il faut donc d'autant plus surveiller le dos à la recherche d'une déviation de la colonne vertébrale (cyphose, scoliose) qui peut s'aggraver. La surveillance orthopédique doit donc être plus fréquente. Ce traitement doit être bien surveillé car il peut favoriser l'augmentation du taux de sucre dans le sang et augmenter le risque de diabète. Le bilan glucidique doit donc être particulièrement surveillé.

La testostérone peut interférer avec d'autres médicaments. Ainsi, une administration conjointe de testostérone et de médicaments anti-coagulants, doit être fortement surveillée si c'est indispensable. La testostérone a tendance à augmenter l'effet anti-coagulant de ce dernier, entraînant dès lors un risque d'hémorragie.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

Poids et troubles du comportement alimentaire

Le problème de comportement alimentaire est dû à un dysfonctionnement de l'hypothalamus. Il est donc difficilement contrôlable par les enfants qui sont en permanence en quête de nourriture. L'entourage doit être vigilant et exercer un contrôle constant sur leur alimentation et sur l'accès à la nourriture pour éviter le développement d'une obésité. Une modification du comportement alimentaire de toute la famille est souvent conseillée afin de faciliter le suivi du régime par l'enfant atteint du SPW. Le contrôle de l'alimentation nécessite souvent de rendre inaccessible l'accès à la nourriture. Une éducation alimentaire précoce est primordiale : éviter autant que possible, voire éliminer complètement les sucreries, les aliments gras et hypercaloriques, encourager l'enfant à boire de l'eau, ou à défaut des tisanes ou boissons sans sucre. Ces restrictions n'entravent en rien la qualité et l'équilibre de l'alimentation à donner, pour éviter les carences alimentaires. Favoriser la dépense énergétique par la pratique de sport, en particulier la natation, et d'une activité régulière

est également nécessaire. Cette surveillance vis-à-vis de la nourriture est généralement indispensable. Elle doit se poursuivre toute la vie, même à l'âge adulte, et représentent le point capital de la prise en charge.

Développement et comportement

Un bilan orthophonique est souhaitable et la prise en charge doit être assurée avant même l'apparition du langage pour augmenter le tonus des muscles de la face et du palais. La rééducation orthophonique permettra de corriger les troubles du langage, d'améliorer l'articulation et de réduire les troubles de la déglutition et de la mastication. La mise en place précoce de méthodes d'aide à l'apprentissage améliore les capacités globales et les acquisitions des enfants.

Les troubles du comportement (colère, agressivité voire troubles plus graves) sont difficiles à contrôler. L'organisation de l'environnement donne de bons résultats : pas de nourriture en vue ni d'argent pour en acheter, pas de discussions ni de culpabilisation à ce sujet. L'environnement doit être rassurant et stable, avec l'annonce des changements à l'avance. Les sources de stress doivent être limitées au maximum, et les exigences adaptées aux capacités de la personne. Il faut tenir compte aussi de sa fatigabilité.

Parfois des traitements antidépresseurs sont prescrits mais les effets ne sont pas toujours satisfaisants. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (famille de médicaments utilisés dans d'autres maladies comme la dépression) peuvent être utiles dans certains cas, et provoquer des réactions adverses dans d'autres cas.

Lorsque la crise de colère a commencé, aucune intervention verbale, ni négociation, ni punition ne permet de l'arrêter : la personne est hors contrôle. Il convient de l'isoler dans un endroit calme en surveillant qu'elle ne se blesse pas. Les colères sont en général de courte durée. L'origine de la colère doit être recherchée lorsque le calme est revenu, afin d'éviter qu'elle ne se reproduise.

Autres manifestations

Les déformations de la colonne vertébrale (cyphose et scoliose) sont prises en charge par un orthopédiste. Des séances de kinésithérapie peuvent être prescrites ainsi que le port d'un corset. Cependant, l'importance de l'obésité peut rendre difficile cette prise en charge standard. Le recours à la chirurgie peut s'avérer nécessaire mais celle-ci doit être réalisé dans des centres spécialisés connaissant bien le SPW.

Le port de bas de contention ou la réalisation de massages spécifiques (drainage lymphatique) est utile en présence de lymphœdème.

Un suivi régulier par un ophtalmologue est nécessaire pour la recherche de problèmes oculaires tels qu'une myopie ou un strabisme.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Les enfants atteints de SPW sont confrontés à de nombreuses frustrations et éprouvent une grande culpabilité quand ils n'arrivent pas à contrôler leur comportement alimentaire et leurs accès de colère. Un soutien psychologique leur permettant d'extérioriser leurs sentiments et de verbaliser leurs émotions peut leur procurer un soulagement. Un soutien psychologique est également nécessaire pour l'entourage des enfants atteints de SPW. Le contrôle alimentaire indispensable et permanent est souvent source de conflit et favorise les accès de colère qui sont parfois difficiles à gérer par l'entourage.

Comment faire suivre son enfant ?

De l'enfance à l'âge adulte, un environnement familial et médical attentif aux éventuelles difficultés et apportant le soutien nécessaire permet un développement optimal. Le suivi dépend de l'âge, mais est toujours pluridisciplinaire. Dans l'enfance, une équipe composée d'un pédiatre endocrinologue, d'un généticien, d'un kinésithérapeute, d'un orthophoniste, d'un psychologue ou d'un pédopsychiatre et d'un diététicien est nécessaire pour une prise en charge optimale. A l'âge adulte, le suivi est assuré par une équipe multidisciplinaire composée du médecin traitant, d'un endocrinologue, d'un psychiatre, d'un kinésithérapeute, d'un psychologue, d'un diététicien et d'autres intervenants selon l'évolution.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'adaptabilité sociale des personnes atteintes de SPW dépend principalement de l'importance des troubles alimentaires et des troubles du comportement qui rendent souvent difficile l'accès à une vie indépendante. La prise en charge multidisciplinaire permet une intégration scolaire avec parfois un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire. L'évolution de la scolarité est variable d'un enfant à l'autre. A l'âge adulte, un cadre de vie adapté est nécessaire. La personne atteinte de SPW peut accéder à un maximum d'autonomie, en fonction de ses capacités, dans tous les domaines sauf celui de l'alimentation. Un travail en ESAT (Etablissements et Services d'Aide par le Travail) ou un emploi en milieu ordinaire de travail avec le soutien d'un service d'accompagnement et la reconnaissance de travailleur handicapé, peut être proposé aux personnes ayant acquis une autonomie suffisante. Une orientation vers un foyer de vie médicalisé pourra convenir aux personnes dont l'inaptitude au travail est avérée, à condition que l'encadrement ait une bonne connaissance de la maladie ou bénéficie d'une formation.

En France, une très large majorité des adultes vivent avec leur famille. Des activités de jour, des séjours de soins, des vacances adaptées peuvent être proposées. Une demande de curatelle ou tutelle peut être envisagée.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Actuellement, les chercheurs visent à identifier les gènes responsables du SPW et à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les manifestations de la maladie afin d'en améliorer le traitement. De nombreux travaux sont en cours pour mieux connaître l'implication des gènes SNRPN ((pour *small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*), et *Necdine* dans les fonctions de l'hypothalamus, par exemple. Ces gènes sont étudiés de manière approfondie en utilisant des modèles de souris dans lesquels ils sont spécifiquement supprimés. Ainsi il a été démontré que le gène *Necdine* est impliqué dans des symptômes spécifiques du SPW (problèmes respiratoires, problèmes moteurs...).

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints

de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à ce syndrome. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un SPW peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. La somatropine recombinante a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), et est prescrite comme traitement de l'enfant dont le SPW a été confirmé par un test génétique. Son remboursement est donc pris en charge.

Les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), de même que les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité atteint ou dépasse 80 %, ce qui peut être le cas pour le SPW, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'adaptation de la scolarisation aux besoins particuliers des enfants s'effectue sous le contrôle de la Maison Départementale des personnes handicapées : plans d'intégration, auxiliaires de vie scolaire, si nécessaire, classes à effectifs réduits (CLIS ou UPI en collège et lycée), orientation en établissement spécialisé dans le cas où les difficultés d'apprentissage apparaîtraient très importantes et n'évolueraient pas.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Maïthé Tauber

Centre de référence du syndrome de Prader-Willi
CHU Hôpital des enfants, Toulouse

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Prader-Willi France

Le syndrome de Rett

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Rett. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Rett ?

Le syndrome de Rett est une maladie d'origine génétique définie par un trouble grave et global du développement du système nerveux central, survenant chez les filles. Il entraîne un polyhandicap avec déficience intellectuelle et infirmité motrice, assez souvent sévères. Cette affection a été décrite pour la première fois en 1966 par un neuro-pédiatre autrichien, le professeur Andreas Rett. Cependant, ce n'est véritablement qu'en 1983 que l'affection a véritablement été connue.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La prévalence (nombre de malades dans une population donnée à un moment précis) de la maladie en Europe est d'environ 1/10 000 à 1/15 000 filles, ce qui représente 25 à 40 nouveaux cas par an en France. La maladie existe dans toutes les régions du monde.

Qui peut en être atteint ?

Seules les filles peuvent être atteintes de la maladie. Cette affection débute chez les enfants et les premiers signes détectables apparaissent après 6 mois, habituellement entre 1 et 2 ans.

Quelles sont les causes de la maladie ?

La maladie est d'origine génétique. C'est en 1999 que pour la première fois des anomalies dans le gène *MEPC2* ont été mises en évidence chez des filles ayant un syndrome de Rett. Le gène *MEPC2* est situé sur le chromosome X en position Xq28. Il code pour la protéine *MEPC2*. Cette protéine n'a pas de rôle direct dans la cellule mais intervient sur d'autres gènes pour réprimer leur fonctionnement. Si le gène *MEPC2* est porteur d'une anomalie (gène muté) les gènes qu'il aurait dû réprimer sont anormalement actifs et perturbent le

développement cérébral par des mécanismes qui ne sont pas encore élucidés.

Il faut noter que chez 5 à 20% (taux variant selon les équipes) des filles ayant un syndrome de Rett typique sur le plan des signes cliniques, on ne trouve pas d'anomalie dans le gène *MECP2*. Des mutations dans d'autres gènes peuvent donner des tableaux cliniques très similaires surtout dans les formes atypiques.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Comment la maladie se présente-t-elle et quelle est son évolution ?

Cette maladie entraîne des anomalies variables dans le temps, ce qui permet de décrire plusieurs phases évolutives :

- Avant le début de la maladie, les fillettes ont un développement psychomoteur pratiquement normal avec acquisition de la marche et de la préhension volontaire fine (elles peuvent attraper des miettes, par exemple). Le périmètre crânien (mesure du tour de tête) est normal à la naissance.

- Survient ensuite la phase de régression rapide (entre l'âge de 1 à 4 ans), où les petites filles sont grognons, évitent le contact avec leurs proches, pleurent beaucoup donnant l'impression de souffrir. Dans cette phase, les médecins peuvent être amenés à évoquer le diagnostic d'autisme. Les enfants perdent aussi l'utilisation volontaire des mains et présentent des mouvements répétitifs des mains (stéréotypies manuelles) à type de torsion/pression, battement/tapotement et frottement/mouvement de lavage. On observe une absence de développement du langage ou le développement d'un langage rudimentaire, avec un retard psychomoteur important, des crises convulsives, une insomnie, des manifestations d'automutilation (les enfants peuvent se blesser elles-mêmes). Cette phase dure de quelques semaines à quelques mois.

- Entre l'âge de 2 et 10 ans, la maladie semble se stabiliser. Les petites filles gardent une déficience intellectuelle sévère, des crises convulsives, des stéréotypies manuelles caractéristiques, des membres raides (spasticité), des troubles de l'équilibre (ataxie) et un dysfonctionnement respiratoire. Ces troubles respiratoires se caractérisent par la survenue d'arrêts respiratoires (apnées) pendant les périodes d'éveil, de périodes d'accélération de la respiration (hyperventilation) intermittentes, de blocages de la respiration et d'expulsion forcée d'air ou de salive. En revanche, pendant cette période, les troubles autistiques ont tendance à régresser et le contact s'améliore avec l'entourage. Elles trouvent d'autres moyens de communication, le regard est plus intense, la mimique plus expressive. On note une diminution du périmètre crânien traduisant un ralentissement de la croissance cérébrale. Cette phase dure de quelques mois à quelques années.

- Enfin, la dernière phase est celle de l'évolution tardive, après l'âge de 10-15 ans. Dans cette période, la diminution du volume musculaire (amyotrophie) et la raideur (spasticité) tendent à s'accroître ce qui augmente le handicap moteur et l'on peut observer une perte de la marche, avec nécessité d'utiliser un fauteuil roulant. Une déviation de la colonne vertébrale (scoliose) peut apparaître. Il n'y a habituellement toujours pas de langage. L'espérance de vie est probablement raccourcie mais il est difficile de faire un pronostic précis et un certain nombre de malades sont encore en vie à l'âge de 40 ans.

A coté de cette forme habituelle décrite ci-dessus, il existe des formes avec des symptô-

mes moins caractéristiques (formes atypiques). Il peut s'agir de formes plus sévères ou au contraire moins sévères, de formes présentes dès la naissance (formes congénitales) ou au contraire d'apparition tardive, de formes avec épilepsie précoce ou avec conservation du langage. Le diagnostic de ces formes atypiques peut actuellement être affirmé par la mise en évidence d'une anomalie dans le gène *MECP2*.

Comment expliquer les symptômes ?

La réduction de croissance du périmètre crânien dans les premières années de vie est liée à une diminution du volume cérébral (atrophie) importante, touchant surtout la substance grise. Il y a également une diminution des connexions entre les différents neurones.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ?

Le diagnostic de syndrome de Rett se fait en premier lieu sur les signes cliniques. Pour cela, des critères cliniques très stricts ont été définis. Pour porter ce diagnostic, il faut au moins 4 à 6 critères primaires, des critères secondaires et un profil évolutif caractéristique comme celui décrit précédemment.

Critères primaires :

1- Développement de l'enfant apparemment normal durant la grossesse et pendant la période périnatale jusqu'à l'âge de 6 mois.

2- Périmètre crânien normal à la naissance, ralentissement postnatal de la croissance du crâne dans la plupart des cas.

3- Perte de l'utilisation volontaire des mains entre 6 mois et 30 mois.

4- Troubles de la communication et retrait social dans la petite enfance

5- Altération sévère du langage (expression, compréhension).

6- Régression plus ou moins prolongée conduisant à un retard psychomoteur important.

7- Stéréotypies des mains telles que mouvements de torsion, pression, battements, tapotements, automatismes de mains à la bouche, de lavage et frottements

8- Altération ou absence de la marche dans la petite enfance.

Critères secondaires d'appui au diagnostic

1- Problèmes de respiration à l'état d'éveil avec apnées, hyperventilation, blocage de la respiration, expulsion forcée d'air ou de salive et déglutition d'air (aérophagie).

2- Anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG)

Tracé de base de veille ralenti et ralentissement intermittent à 3-5 Hz

Décharges épileptiques avec ou sans crise clinique

Crises d'épilepsie

3-Tonus musculaire anormal associant une faiblesse musculaire et des contractions musculaires involontaires entraînant des mouvements anormaux (dystonie)

4-Troubles vasomoteurs périphériques (pieds et mains froids, bleus)

5- Déviation de la colonne vertébrale (scoliose/ cyphose)

6- Retard de croissance

7- Petits pieds hypotrophiques et raccourcissement fréquent du quatrième métacarpien et/ou métatarsien.

8- Mobilité décroissante avec l'âge.

Critères d'exclusion (à l'inverse, la présence de certains signes permettent d'exclure le diagnostic de syndrome de Rett)

1- Signes de maladies du métabolisme entraînant une accumulation de substances anormales dans certains organes (maladies de surcharge) et donc l'augmentation de volume de ces organes (foie, rate...)

2- Rétinopathie (maladie de la rétine) ou atrophie optique (atteinte du nerf optique).

3- Signes de lésion cérébrale périnatale ou postnatale.

4- Maladies métaboliques ou autres maladies neurologiques progressives identifiées.

5-Troubles neurologiques acquis résultant d'infections sévères ou de traumatisme crânien.

6- Microcéphalie congénitale (petit crâne présent dès la naissance).

Il est possible actuellement de confirmer le diagnostic de syndrome de Rett par analyse du gène *MECP2*. Si l'on peut mettre en évidence une mutation dans ce gène le diagnostic peut être affirmé. En revanche si le résultat est négatif le diagnostic ne peut pas pour autant être exclu car dans un certain pourcentage de cas typiques de syndrome de Rett (moins de 20%) on ne trouve pas d'anomalies dans le gène MECP2.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

Dans les deux premiers stades dits de stagnation et de régression rapide, il faut surtout différencier le syndrome de Rett de l'autisme. Ces deux affections comportent des différences significatives et un interrogatoire soigneux permettra de les différencier. Plus tard, notamment lors de la phase 3, lorsque les fillettes atteintes du syndrome de Rett ont retrouvé une certaine qualité relationnelle le diagnostic différentiel avec l'autisme pose beaucoup moins de problème.

Les autres affections à éliminer sont celles évoqués dans les critères d'exclusion.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Dans la grande majorité des cas (99%), le syndrome de Rett est sporadique ce qui signifie qu'il n'y a qu'un malade par famille. Les parents d'une fillette malade n'encourent habituellement pas de risque d'avoir un autre enfant atteint. En effet, les parents ne sont pas eux mêmes porteurs de l'anomalie dans leur patrimoine génétique. Celle-ci s'est souvent produite accidentellement (mutation de novo) dans le chromosome X du spermatozoïde fécondant, dont est issue la fillette malade. Par conséquent, il n'existe pas de risque de récidive pour un autre enfant dans la quasi-totalité des cas. Cependant, chaque cas est particulier, si bien que les couples ayant déjà un enfant atteint et envisageant une nouvelle grossesse

doivent consulter dans un centre de génétique médicale pour une évaluation précise du risque et une discussion sur les possibilités du diagnostic prénatal.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si lels parents le souhaitent malgré un risque très faible, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal à l'occasion des grossesses suivantes, si l'anomalie génétique a été mise en évidence chez la fillette malade. Ce diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du foetus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel vit le fœtus) à 16 semaines. Cependant, ces examens comportent un risque de fausse couche qu'il convient de discuter lors d'une consultation de conseil génétique .

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille?

Comme il a été dit précédemment, cette affection est habituellement sporadique et il n'y a qu'une personne atteinte par famille. Par conséquent, il n'y a le plus souvent aucun risque pour les autres personnes de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe pas actuellement de traitement curatif mais il est très important de mettre en place une prise en charge symptomatique de la maladie.

Quelles sont les autres modalités de la prise en charge de cette maladie ?

Une prise en charge médicale doit être mise en place pour l'épilepsie, les troubles orthopédiques comme la scoliose et les troubles respiratoires. Enfin, une prise en charge paramédicale et éducative est absolument nécessaire.

La prise en charge de l'épilepsie est fondamentale puisque cette manifestation est très fréquente dans le syndrome de Rett, bien que sa fréquence exacte soit inconnue : elle toucherait 50 à 90% des fillettes ayant un syndrome de Rett. Son diagnostic est difficile car il peut exister aussi dans le syndrome de Rett des mouvements anormaux non épileptiques. De plus l'électroencéphalogramme est souvent anormal entre les crises rendant difficile son interprétation. L'idéal serait de pouvoir réaliser plus souvent des enregistrements vidéo/EEG afin de disposer d'un enregistrement électroencéphalographique pendant la crise clinique afin de différencier les crises épileptiques et les mouvements anormaux non épileptiques. Cette épilepsie peut revêtir toutes les formes. Elle débute habituellement après l'âge de 18 mois, le plus souvent vers 4 ans. Elle s'améliore après l'âge de 20 ans. Elle peut être résistante aux médicaments antiépileptiques. Les médicaments les plus souvent utilisés sont la carbamazépine, le lamotrigine et le valproate. Ces médicaments sont employés seuls ou en association. D'autres médicaments peuvent aussi être employés. Ces informations ne peuvent être que d'ordre général et les spécialistes neuropédiatres ou les neurologues qui

suivent les malades pourront prescrire un traitement adapté à chaque cas particulier.

La prise en charge des troubles orthopédiques repose tout d'abord sur des mesures préventives afin de maintenir la mobilité des articulations et de lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. Ces mesures comportent surtout la kinésithérapie, la verticalisation et le maintien de la station assise en bonne position. On peut aussi avoir recours à des traitements luttant contre la spasticité tel que la toxine botulique. Si malgré tout, des rétractions tendineuses s'installent, il peut être nécessaire de recourir à des interventions d'allongement tendineux surtout au niveau des adducteurs de hanche et des tendons d'Achille. Les rétractions musculo-tendineuses peuvent retentir sur la hanche allant jusqu'à entraîner une luxation. Là encore, la chirurgie peut s'avérer nécessaire. Enfin, la déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose) est fréquente. Le traitement par corset est souvent peu efficace et une intervention chirurgicale est nécessaire si la scoliose continue à s'aggraver. L'intervention le plus souvent réalisée est celle en un seul temps avec une voie d'abord postérieure (ouverture au niveau du dos), une arthrodèse (blocage des vertèbres) et la pose de matériel (tiges).

La prise en charge des troubles respiratoires est difficile. Plusieurs médicaments ont été essayés mais aucun n'a véritablement fait ses preuves. Cependant même si ces troubles peuvent être graves, il faut savoir que ces anomalies du rythme respiratoire s'améliorent avec le temps.

Surveiller l'état nutritionnel car le surpoids ou à l'inverse, une certaine dénutrition ne sont pas rares.

Rechercher et traiter un éventuel reflux gastro-oesophagien ou une constipation.

La prise en charge paramédicale et éducative est essentielle pour que les fillettes atteintes puissent exploiter au mieux leurs potentialités. Cette prise en charge repose sur la psychomotricité, la kinésithérapie et l'orthophonie. Un projet éducatif mis en place avec l'établissement qui accueille l'enfant lui permettra de développer au mieux ses capacités.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Oui, un soutien psychologique est indispensable aussi bien pour l'enfant malade que pour l'entourage, parents et frères et sœurs.

Comment faire suivre son enfant ?

Les différents problèmes rencontrés par les fillettes ayant un syndrome de Rett nécessitent souvent l'intervention de plusieurs spécialistes. Le diagnostic est habituellement porté par un neuropédiatre ou un généticien. Le neuropédiatre continue souvent à voir l'enfant notamment pour traiter l'épilepsie. Les médecins rééducateurs et orthopédistes assurent la surveillance au niveau orthopédique.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de Rett est à l'origine chez les enfants qui en sont atteintes d'un handicap lourd à la fois sur le plan moteur et sur le plan intellectuel. A ce titre, la maladie retentit

profondément sur la vie de la malade et sur celle de sa famille. Une intégration scolaire en milieu normal est souvent impossible sauf à l'école maternelle, à temps partiel et avec la présence éventuelle d'une auxiliaire de vie scolaire. Cette intégration, si elle est bien conduite peut favoriser le développement cognitif et social des enfants. A partir de l'âge de 6 ans, la prise en charge dans un établissement type institut médico-éducatif devient nécessaire car l'accueil à l'école primaire n'est pas possible pour ces fillettes ne pouvant acquérir ni la lecture ni l'écriture. A l'âge adulte, l'autonomie est très limitée et les malades pourront être accueillies, en France, dans des Foyers d'Accueil Médicalisés (FAM) ou dans des Maisons d'Accueil Spécialisé (MAS).

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches se poursuivent sur le plan génétique afin d'essayer d'établir des relations génotype-phénotype, ce qui signifie savoir s'il existe un lien entre un type de mutation et certains signes cliniques, aussi bien chez la fille que chez le garçon. Il faut également chercher à mieux comprendre le fonctionnement de ce gène afin d'avoir une meilleure connaissance de la physiopathologie (mécanismes de la maladie). Enfin, le but ultime est de trouver des solutions thérapeutiques pour stopper l'évolution de la maladie au stade précoce de régression cognitive.

Comment entrer en contact avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou en consultant **Orphanet** (www.orpha.net) .

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Rett bénéficient d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux et des appareillages. Les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints de même que les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la Maison Départementale du Handicap. Suivant leur état, une allocation compensatrice pour tierce personne peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, ce qui est habituellement le cas pour le syndrome de Rett, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est également sous le contrôle de la Maison Départementale du Handicap.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Josette Mancini
Service de Neurologie Pédiatrique
Hôpital d'enfants de la Timone
Marseille

Dr Alexis Arzimonoglou
Service de neurologie Pédiatrique
Hôpital Robert Debré
Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Française du Syndrome de Rett

Le syndrome de Schnitzler

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Schnitzler. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Schnitzler ?

Le syndrome de Schnitzler est caractérisé principalement par une urticaire chronique et une quantité élevée de protéines anormales dans le sang, qui sont des anticorps appelés « immunoglobulines M monoclonales ». Le syndrome de Schnitzler se manifeste en outre par plusieurs autres symptômes dont les plus fréquents sont des poussées de fièvre (90 % des cas) et des douleurs articulaires ou osseuses (60 % des cas).

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Même s'il est sûrement sous-diagnostiqué, le syndrome de Schnitzler reste une maladie très rare. Depuis la description du syndrome en 1972, environ 50 cas ont été rapportés dans le monde.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Schnitzler affecte un peu plus d'hommes que de femmes, en moyenne à l'âge de 55 ans. La majorité des cas a été décelée en Europe (en particulier en France) mais il existe aussi des patients atteints de cette maladie en Amérique du Nord.

A quoi est-elle due ?

C'est une maladie inflammatoire dont les causes exactes ne sont pas encore connues. Il est cependant probable qu'un mécanisme immunitaire (réaction de défense de l'organisme) anormal soit à l'origine de ce syndrome.

Est-elle contagieuse ?

Le syndrome de Schnitzler n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Les symptômes sont très variés et diffèrent d'une personne à l'autre, mais tous les malades ont un taux sanguin élevé d'immunoglobulines M « monoclonales » (anticorps anormaux) et souffrent d'une éruption (urticaire) chroniques sur le torse et les membres.

Les éruptions cutanées sont assez caractéristiques : ce sont des papules (petites lésions de la peau en relief, bien délimitées et sèches) et des plaques rose pâle mesurant de 0,5 à 3 cm de diamètre, légèrement en relief, qui restent 12 à 24 heures puis disparaissent. De nouvelles lésions se développent quotidiennement, même si des périodes d'une à deux semaines sans éruption peuvent exister.

En outre, au moins deux des symptômes suivants sont généralement présents : douleurs osseuses ou articulaires, ganglions palpables, augmentation du volume du foie ou de la rate et fièvre.

La fièvre étant présente chez quasiment tous les patients, elle est un symptôme majeur du syndrome de Schnitzler. Elle est intermittente et baisse généralement en quelques heures, la température pouvant dépasser 40°C lors des pics.

Quant aux douleurs osseuses, elles sont elles aussi très fréquemment retrouvées (chez 60 % des malades) tout comme les douleurs articulaires (arthralgies) avec ou sans gonflement de l'articulation (arthrite).

Par ailleurs, des anomalies sanguines sont souvent décelées par prise de sang, et notamment une vitesse de sédimentation du sang élevée et une élévation du nombre de globules blancs dans le sang qui sont toutes les deux des signes d'inflammation. Des anomalies des os (densification osseuse) peuvent aussi être visibles à la radiographie.

Comment expliquer les symptômes ?

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les éruptions cutanées.

Alors que les anticorps normaux défendent le corps contre les agressions extérieures (bactéries, virus...), il semblerait que les anticorps monoclonaux présents en quantité anormale attaquent l'épiderme (couche superficielle de la peau) même des malades. Ce phénomène déclencherait des réactions inflammatoires à l'origine des plaques d'urticaire.

Une seconde hypothèse concerne la probable augmentation de l'activité d'une protéine jouant un rôle dans le processus d'inflammation, l'interleukine 1. Un excès de cette protéine chez les personnes atteintes du syndrome de Schnitzler pourrait induire fièvre et urticaire.

Quant à l'augmentation anormale du nombre d'immunoglobulines M monoclonales, anticorps tous identiques, elle est due à la prolifération des cellules productrices d'anticorps dans le sang. Les causes de cette prolifération restent toutefois inconnues.

Quelle est son évolution ?

Si l'évolution de ce syndrome est souvent bénigne à court terme, certaines complications graves peuvent survenir longtemps après le début de la maladie. Ainsi, 15 % des patients développeront un cancer du système immunitaire (lymphome) au bout d'une vingtaine d'années d'évolution, ou parfois plus tôt.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Schnitzler ?

Comme pour toutes les maladies rares, le diagnostic est difficile à établir et repose sur une combinaison de données cliniques, biologiques et radiologiques, puisqu'il n'y a pas de marqueur spécifique du syndrome. Il existe une dizaine de maladies pouvant induire des symptômes similaires à ceux du syndrome de Schnitzler : les médecins procèdent donc par élimination. En moyenne, le syndrome n'est diagnostiqué qu'au bout de 5 ans.

Un bilan sanguin complet est nécessaire : il vise à mesurer la vitesse de sédimentation du sang, les taux de globules blancs et de plaquettes, autant de facteurs anormalement élevés chez les malades atteints du syndrome de Schnitzler. Il permettra aussi de confirmer la présence d'immunoglobulines M anormales sur simple prise de sang (par un procédé appelé électrophorèse).

La densification osseuse, si elle existe, est visible à la radiographie.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Au moins dix maladies se traduisent par les mêmes symptômes que le syndrome de Schnitzler (éruptions cutanées, fièvre, ganglions augmentés de volume, douleurs articulaires...). Cependant, quelques critères spécifiques à chacune de ces pathologies permettent au médecin de les différencier.

La maladie de Still de l'adulte, aussi appelée arthrite inflammatoire, par exemple, ne s'accompagne pas d'une quantité élevée d'immunoglobulines M anormales. Le lupus érythémateux systémique, quant à lui, est associé à une diminution du nombre de globules blancs et de plaquettes (et non pas une augmentation), et diffère du syndrome de Schnitzler par la présence d'anticorps caractéristiques dans le sang.

Le syndrome de Schnitzler peut parfois être confondu avec un lymphome (cancer du système lymphatique). Une biopsie des ganglions ou de la moelle osseuse (tissu contenu à l'intérieur des os) peut être nécessaire pour distinguer ces maladies.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Il est aujourd'hui impossible de déterminer quelles sont les personnes à risque : il ne semble exister aucune prédisposition à cette maladie.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

La maladie de Schnitzler n'est pas une maladie héréditaire. Il n'y a donc pas de risque de transmission aux enfants.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Le traitement de cette maladie est difficile et a montré jusqu'ici une efficacité limitée. La fièvre, les douleurs et les lésions cutanées peuvent être traitées en premier lieu avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ne contenant pas de cortisone) comme l'ibuprofène par exemple.

Si la fièvre et les douleurs articulaires ne sont pas soulagées par ces médicaments, le médecin pourra envisager de prescrire des corticostéroïdes (parfois appelés « corticoïdes») qui sont des anti-inflammatoires stéroïdiens s'avérant très efficaces, mais avec de nombreux effets secondaires. La prednisone, par exemple, peut être utilisée pour atténuer les symptômes les plus pénibles du syndrome.

Dans les cas où même l'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'une corticothérapie n'est pas efficace, des médicaments ciblant le processus inflammatoire, semblables à ceux utilisés contre la polyarthrite rhumatoïde, sont proposés (hydroxychloroquine, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide). Cependant, ces anti-rhumatismaux sont rarement utilisés, et l'on manque de recul pour connaître exactement leur efficacité.

Pour tenter de venir à bout de l'urticaire résistante, de nombreuses thérapeutiques peuvent être proposées, parmi lesquelles la colchicine et la dapsone, offrant des résultats variables. La photothérapie peut également offrir des résultats encourageants. Cette méthode consiste à exposer le corps aux rayons ultraviolets B dans une cabine (de type cabine de bronzage), et ce à plusieurs reprises (20 à 25 séances généralement). La photothérapie est assez efficace sur l'urticaire car elle permet de freiner les réactions inflammatoires et immunitaires locales, mais elle augmente le risque de cancer de la peau et doit donc être accompagnée d'un suivi médical.

Enfin, si une maladie sanguine maligne associée au syndrome apparaît, une chimiothérapie s'avèrera nécessaire.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Les bénéfices sont assez restreints, étant donné que l'urticaire est souvent résistante aux traitements. Quant aux douleurs, elles peuvent être soulagées avec une efficacité variable selon les patients. Certains traitements permettent néanmoins d'atténuer considérablement les symptômes, au moins sur une courte période (des rechutes sont en effet possibles). On manque encore de recul pour savoir si une rémission complète est possible.

Quels sont les risques du traitement ?

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement bien tolérés mais ils peuvent entraîner des effets secondaires indésirables, et notamment des troubles gastro-intestinaux pouvant être sévères (gastrite, hémorragie digestive, ulcère). L'administration simultanée d'un médicament destiné à protéger l'estomac est donc souvent nécessaire. Lors des traitements prolongés, une insuffisance rénale (mauvais fonctionnement des reins) peut survenir.

Les corticostéroïdes ont aussi un certain nombre d'effets secondaires (prise de poids, troubles cutanés, osseux, hormonaux, digestifs), mais ils sont dans la mesure du possible

prescrits sur une courte durée.

Par ailleurs, certains médicaments ne doivent pas être pris en cas de grossesse parce qu'ils peuvent être nocifs pour le fœtus.

Toutefois, il est important de noter que le médecin évalue précisément les besoins du malade pour adapter les médicaments et doses à chaque cas et limiter au maximum les risques d'effets indésirables. De plus, la prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme.

Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix.

Quelles seront les conséquences du traitement sur la vie quotidienne ?

Hormis la prise régulière du traitement, il n'y a pas de conséquences particulières si les médicaments sont bien tolérés.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

De nouveaux médicaments issus de la « biothérapie » ont été testés avec succès au cours de maladies proches du syndrome de Schnitzler et représentent une alternative intéressante. Ces médicaments sont des copies de substances biologiques naturelles, que l'on améliore, modifie ou détourne de leur rôle habituel. On les appelle également « modificateurs de la réponse biologique ». L'interféron, en particulier, une substance naturelle fabriquée par les cellules de l'organisme et ayant une action sur le système immunitaire, semble être assez efficace.

En outre, un essai récent a montré que l'anakinra, un immunosuppresseur empêchant l'inflammation, est très efficace contre la fièvre et les éruptions cutanées. Une disparition durable des symptômes a même été observée chez certains malades. L'anakinra peut avoir des effets indésirables (réactions au point d'injection, maux de tête et troubles du système immunitaire) qui sont toutefois moins importants que ceux entraînés par la prise de thalidomide, un autre immunosuppresseur parfois indiqué dans le traitement du syndrome de Schnitzler.

Enfin, de manière générale, la kinésithérapie peut soulager les articulations en aidant à limiter les raideurs.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

La chronicité de la maladie et la nécessité d'observer un traitement pendant des années peut avoir un retentissement psychologique chez de nombreux patients, qui pourront ressentir le besoin d'être suivis par un psychologue.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Chez certains patients, l'urticaire peut être déclenchée par la consommation d'alcool. Il faut donc s'abstenir d'en consommer si c'est le cas.

Comment se faire suivre ?

Le suivi médical se fait dans un service hospitalier de dermatologie, de rhumatologie ou de médecine interne. Il est nécessaire de surveiller régulièrement (tous les deux ans) le taux d'immunoglobulines M anormales dans le sang (par électrophorèse) afin de déceler l'éventuelle apparition d'un cancer lymphatique, et cela même si les symptômes semblent atténués voire inexistants. Un examen de la moelle osseuse et une biopsie des ganglions, s'ils augmentent de volume, sont également recommandés en cas de suspicion de lymphome.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

Peut-on prévenir cette maladie ?

On ne peut pas prévenir cette maladie puisqu'on ne connaît ni les causes ni les facteurs déclenchants s'il y en a.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La période initiale de la maladie, du fait de l'absence de diagnostic, la multiplication des examens et le début du traitement jusqu'à la stabilisation de la maladie, est une période longue qui nécessite de nombreuses consultations.

Les poussées de fièvre, la fatigue, les douleurs articulaires ou osseuses, les éventuelles démangeaisons et l'incertitude quant à l'évolution de la maladie peuvent peser sur la vie sociale et professionnelle.

En outre, les manifestations cutanées de la maladie (plaques disgracieuses) peuvent avoir des conséquences négatives sur l'image du malade et contribuer à altérer sa qualité de vie.

L'essai de différents traitements dans le but d'en trouver un adapté à son cas peut paraître très décourageant. Cela étant, plusieurs malades ont fini par obtenir des rémissions des différents symptômes, et ce de manière prolongée, grâce à la prise d'un médicament efficace (variable selon les malades).

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches portent surtout sur l'amélioration du traitement de ce syndrome et donc sur l'essai de nouvelles molécules (immunosuppresseurs notamment).

L'autre objectif de la recherche sur le syndrome de Schnitzler est de comprendre pourquoi les cellules produisant les immunoglobulines M monoclonales prolifèrent, l'excès d'anticorps anormaux étant probablement à l'origine de l'urticaire chronique. Il faut déterminer

si ce phénomène est inné ou s'il est le résultat d'une stimulation permanente du système immunitaire.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux autres maladies auto-immunes. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Dan Lipsker
Service de dermatologie
CHU, Strasbourg

Association Lupus Plus

Le syndrome de Turner

Monosomie X

Le syndrome
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Turner. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

Le syndrome

Qu'est-ce que le syndrome de Turner ?

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique entraînant le plus souvent une petite taille et un défaut de fonctionnement des ovaires. De façon plus variable d'autres manifestations telles que des anomalies du cœur et des reins, des particularités au niveau du visage et des membres, peuvent être présentes. Ce syndrome est dû à l'absence de tout ou partie d'un des deux chromosomes X chez la femme.

Combien de personnes sont atteintes du syndrome ?

Le syndrome de Turner touche 1 femme sur 2500 soit près de 10 000 femmes en France. Il est en fait beaucoup plus fréquent à la conception mais 2% seulement des fœtus atteints arrivent à terme. Ainsi, il est à l'origine de 10% de l'ensemble des fausses couches spontanées.

Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Turner touche exclusivement les femmes. On le trouve chez toutes les populations et toutes les régions du globe de manière identique. Aucun facteur environnemental, y compris l'âge maternel, ne semble avoir d'influence sur sa survenue.

Quelles sont les causes du syndrome de Turner ?

Normalement, les individus du sexe féminin ont deux chromosomes X (leur formule génétique s'écrit 46,XX) et les individus du sexe masculin ont un chromosome X et un chromosome Y (46,XY). Le syndrome de Turner est dû à la perte totale ou partielle d'un chromosome X chez le fœtus du sexe féminin. Cette anomalie chromosomique survient accidentellement.

Dans 55% des cas la perte d'un chromosome X est totale : on parle alors de monosomie X (45,X). Dans 25% des cas, il y a deux chromosomes X, l'un normal, l'autre présent mais

incomplet : on parle alors de délétion. Dans 20% des cas, la perte du chromosome X ne se produit pas dans la totalité des cellules de l'organisme, mais seulement dans quelques unes; des cellules anormales co-existent avec des cellules normales : on parle alors de mosaïque ou de mosaïcisme. Actuellement on pense que les cas de mosaïcisme sont plus fréquents qu'on ne le croit et ne sont pas toujours identifiés.

Enfin, dans de rares cas de mosaïcisme (7 à 12%), du matériel provenant du chromosome Y peut être présent dans certaines cellules.

Est-il contagieux ?

Non, les anomalies chromosomiques ne sont pas contagieuses.

Quelles sont les manifestations du syndrome de Turner ?

Les manifestations du syndrome de Turner sont très variables d'un individu à l'autre et les manifestations listées ci-dessous ne se trouvent pas toutes chez la même personne. En effet, la liste des manifestations possibles ne doit pas faire oublier que dans bon nombre de cas une petite taille est la seule manifestation du syndrome dans l'enfance. A l'âge adulte, seule l'infertilité peut s'y ajouter.

- Avant la naissance, le syndrome de Turner peut se manifester par un œdème du cou (hygroma cervical) bien identifiable à l'échographie, parfois même par un oedème généralisé (hydrops fetalis). Dans ce cas il est peu probable que la grossesse se poursuive. Dans d'autres cas, il n'y a pas d'œdème mais une malformation du cœur ou du rein, ou une petite taille peuvent attirer l'attention de l'échographiste. Le plus souvent il n'y a aucune manifestation *in utero* et le diagnostic est fait lors d'une amniocentèse faite en raison de l'âge maternel ou du dépistage d'autres affections (comme la trisomie 21).

- A la naissance, il n'y a en général d'autre manifestation qu'une taille de naissance modérément diminuée. Un gonflement (œdème) du dos des mains et des pieds (syndrome de Bonneville-Ulrich) accompagné d'une forme caractéristique des ongles qui sont courbés vers le haut et d'un aspect de cou palmé caractéristique (ptérygium colli) peuvent être présents. Des malformations cardiaques peuvent aussi être présentes. Dans environ 5 % des cas une malformation cardiaque sévère ou un rétrécissement sévère de l'aorte, la principale artère qui sort du cœur (coarctation de l'aorte) doivent être opérés rapidement.

- Cependant, dans la majorité des cas tous ces signes sont absents, et le diagnostic n'est porté qu'au cours de l'enfance, voire même plus tard.

La petite taille est présente dans 98 % des cas. On considère que le syndrome de Turner fait perdre 20 cm à l'âge adulte. La taille définitive est de l'ordre de 145 cm (en dehors de tout traitement par l'hormone de croissance). La courbe de croissance est caractéristique avec un ralentissement progressif. Cette courbe s'écarte des courbes standard vers l'âge de 4 ans. Pourtant, le diagnostic n'est fait en moyenne qu'à l'âge de 8 à 10 ans, ce qui souligne la nécessité d'améliorer l'information sur le syndrome de Turner.

L'absence de développement de la puberté est due à une anomalie de fonctionnement des ovaires (dysgénésie ovarienne). Elle se manifeste en général par l'absence de développement des seins et par des règles absentes. Les organes génitaux internes (utérus) sont normaux mais restent infantiles. Dans environ 25% des cas il y a une amorce de développement des seins. Des règles spontanées peuvent apparaître dans environ 15 % des cas. Ces cycles menstruels s'arrêtent en général rapidement . Des cas de grossesses sont observés (1 à 2 % des patientes) mais habituellement, le syndrome de Turner est associé à une infertilité en

l'absence de prise en charge spécialisée.

Le visage est parfois évocateur et plusieurs signes cliniques sont décrits comme associés au syndrome de Turner. La présence de ces signes est très variable et plus de la moitié des patientes n'ont aucun signe reconnaissable. Ces signes sont habituellement mineurs, et peuvent donner un «air de famille» reconnaissable seulement par des personnes qui connaissent bien le syndrome de Turner. Il faut donc être mis en garde contre les photos de patientes qui sont disponibles sur Internet, car seules les patientes ayant les anomalies les plus évidentes tendent à être présentées.

Des problèmes orthopédiques peuvent se rencontrer plus souvent que dans la population générale : luxation congénitale de la hanche (dysplasie de la hanche) ou déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose).

D'autres organes peuvent être atteints :

- Le système cardiovasculaire : exceptionnellement, il s'agit de malformations graves, en général détectées par l'échographie anténatale et qui mettent en jeu le pronostic vital. Dans environ 30% des cas il y a une malformation cardiaque, en général mineure, portant en particulier sur l'aorte ou la valve aortique. L'hypertension artérielle précoce est également fréquente : jusqu'à 40% des adolescentes et des jeunes femmes en sont atteintes. La surveillance des vaisseaux sanguins doit se poursuivre toute la vie, du fait du risque de dilatation de l'aorte qui expose au risque de dissection aortique qui est un accident grave.

- Les reins : il peut y avoir un rein unique, un rein en fer à cheval (ou en U), ou des malformations des voies urinaires dans environ 20 à 30% des cas. Ces anomalies peuvent favoriser les infections urinaires et l'hypertension artérielle.

- Les os : la déminéralisation de l'os (ostéoporose) fragilise l'os et favorise les fractures. Elle est essentiellement due à la carence en hormones sexuelles féminines (oestrogènes) et peut donc être prévenue par un traitement approprié.

- Le système endocrinien : le risque de diabète non insulino-dépendant est deux fois plus fréquent que dans la population générale. Un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie) peut apparaître chez l'adolescente ou l'adulte dans un tiers des cas environ. Le risque d'obésité est également plus élevé chez les femmes adultes atteintes du syndrome de Turner.

- Les oreilles : les otites à répétition sont fréquentes dans l'enfance et doivent être prises en charge de façon énergique. Une diminution de l'audition (hypoacousie) est fréquente chez l'adulte.

- Les yeux : le risque de strabisme est augmenté.

- L'apprentissage : La majorité des personnes ayant un syndrome de Turner a une capacité intellectuelle normale. Moins de 6% des personnes atteintes présentent une déficience cognitive.

Il existe souvent des difficultés d'apprentissage spécifiques, liées à des troubles cognitifs portant sur les capacités de perception et de coordination visuo-spatiales (par exemple, difficulté pour faire tourner mentalement un objet), et l'apprentissage des mathématiques. Des difficultés dans la coordination motrice, l'attention et la mémoire peuvent aussi être présentes, et s'améliorer avec le traitement par hormones féminines.

- Le développement socio-émotionnel : globalement, le comportement est dans les limites de la normale et il n'y a pas de stéréotype comportemental. Dans les études récentes, après traitement par l'hormone de croissance, les jeunes femmes ont une qualité de vie perçue

comme normale en comparaison avec des jeunes femmes du même âge. En revanche, leur estime de soi est modérément diminuée. L'insuffisance ovarienne est probablement un des facteurs importants de cette diminution. L'induction pubertaire précoce (à un âge normal par rapport aux autres adolescentes) est associée à une expérience sexuelle plus précoce et à une amélioration de l'estime de soi.

Comment expliquer les symptômes ?

Les manifestations observées sont le résultat de l'anomalie chromosomique. Le chromosome X joue un grand rôle dans le développement des organes reproducteurs et a une influence sur la taille adulte d'un individu. Dans le syndrome de Turner, il y a une perte de gènes, qu'il s'agisse de l'absence d'un chromosome X ou d'une délétion au niveau de l'X intéressant un fragment plus ou moins important de celui-ci. Les malformations et les différents troubles sont la conséquence de la perte de ces gènes. Ils sont d'autant plus marqués que la taille de la zone du chromosome X perdue est importante. Parmi les malformations, l'absence d'ovaires, et donc de sécrétion hormonale à la puberté, explique l'absence de développement pubertaire, l'ostéoporose et l'hypertension artérielle précoce.

Quelle est son évolution ?

Sans traitement, le retard de croissance est constant mais d'importance variable. Comme chez tout individu, la taille dépend de nombreux facteurs, notamment la taille des parents. La taille adulte en absence de traitement est en moyenne de 145 cm en France, avec la majorité des patientes mesurant entre 132 et 150 cm.

Le plus souvent, les malformations sont modérées et bien tolérées. En effet, le pronostic vital n'est pas mis en jeu en dehors de malformations cardiaques méconnues. Il est donc important que les troubles métaboliques et cardio-vasculaires soient dépistés et corrigés.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Turner ?

Le syndrome de Turner peut être suspecté à la période prénatale à partir de signes échographiques ou dès la naissance chez un nouveau-né qui présente de nombreux signes évocateurs. Cependant, c'est dans l'enfance ou l'adolescence que le diagnostic est le plus souvent posé. La petite taille de l'enfant ou l'absence de règles sont les principales circonstances de découverte.

Suspecté cliniquement, le diagnostic de certitude repose sur « l'étude cytogénétique » ou caryotype. Cette technique permet de déterminer le nombre exact de chromosomes et leur structure. Dans 55% des cas, le chromosome X manque en entier (le caryotype s'écrit 45,X). Dans 20% des cas il s'agit d'une mosaïque (il existe des cellules 45,X et des cellules normales 46,XX, ou encore des cellules présentant d'autres anomalies). Dans les 25% des cas restants, les deux chromosomes X sont présents mais l'un des deux est altéré (présente une délétion ou une autre anomalie).

En quoi consistent les autres examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

La syndrome de Turner est une affection complexe et il est impossible de lister les examens

à réaliser, d'autant plus qu'ils varient en fonction de l'âge et des particularités de la personne. Cependant, il est souhaitable que les personnes atteintes soient prises en charge par un médecin spécialisé dans cette pathologie, tant dans l'enfance qu'à l'âge adulte.

L'étude hormonale, à l'âge adulte, montre le faible taux d'oestrogènes dans le sang, tels que l'oestradiol, hormone normalement sécrétée par les ovaires.

L'échographie pelvienne peut montrer un aspect particulier des ovaires (en « bandelettes fibreuses»).

Le cœur et les vaisseaux doivent être étudiés, même en l'absence de manifestations, par une échographie cardiaque (échocardiographie). Cet examen sera répété à intervalles réguliers et complété par une IRM cardiaque à l'âge adulte.

Un suivi particulier est nécessaire pour détecter les anomalies de l'audition par des examens ORL adaptés. Une surveillance ophtalmologique est aussi nécessaire.

Des radiographies des hanches seront proposées au cours des premiers mois de vie pour éliminer une luxation de la hanche.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Oui, de nombreux syndromes présentent des symptômes similaires et des malformations qui peuvent faire évoquer le syndrome de Turner. Il en va ainsi du syndrome de Noonan. Le caryotype permet de les différencier et doit être fait en priorité. Le syndrome de Noonan, autrefois appelé syndrome de Turner à caryotype normal (46,XX ou 46,XY) est une maladie héréditaire. Il est lié à l'altération d'un gène (mutation) au niveau du chromosome 12. Il comporte de nombreux signes similaires mais les ovaires sont normaux et les malformations cardiaques sont d'un type particulier.

Les anomalies du caryotype permettent de ne pas confondre le syndrome de Turner avec d'autres affections. Le risque est surtout de méconnaître le syndrome de Turner chez une fille de petite taille n'ayant aucune autre manifestation.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux sœurs d'une enfant atteinte du syndrome de Turner ?

La monosomie de l'X (existence d'un seul chromosome X au lieu de 2) est accidentelle et sa réapparition lors d'une grossesse ultérieure est peu probable. Par contre, certaines anomalies de structure (délétions) peuvent être transmissibles. Dans ces cas, il est nécessaire de consulter dans un centre de génétique médicale pour une évaluation précise du risque.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le diagnostic prénatal est possible. Il consiste à étudier le caryotype du fœtus après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à 16 semaines. Ces examens peuvent entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas.

Le diagnostic prénatal est proposé lors de la découverte de certains signes à l'échographie :

l'hygroma kystique cervical, au 1er ou au 2ème trimestre, souvent associé à un œdème généralisé et à une petite taille (hypotrophie) du fœtus. Une malformation rénale (rein en fer à cheval), du cœur ou de l'aorte peuvent aussi conduire à la réalisation du caryotype foetal.

Le diagnostic prénatal peut aussi être proposé lors d'un dosage de marqueurs sériques dans le sang maternel dont le taux anormal fait suspecter une anomalie chromosomique du fœtus.

Du fait de la grande variabilité de la sévérité des atteintes du syndrome de Turner, la question de la prédiction de cette sévérité lors du diagnostic anténatal positif est souvent posée. Le plus souvent, les malformations cardiaques et/ou rénales les plus importantes-peuvent être identifiées par l'échographie, bien que certaines formes de coarctation de l'aorte ne soient pas bien visibles à l'échographie anténatale. Par contre, il est impossible de préciser quelle autre anomalie sera présente chez le nouveau-né. Aucune corrélation n'a pu être établie entre le type d'anomalie chromosomique et le degré de gravité du syndrome de Turner. La décision d'interrompre la grossesse reste de ce fait difficile. Elle nécessite une information détaillée des parents par un généticien, un pédiatre endocrinologue et, si les parents le souhaitent, par un psychologue.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Il n'y a aucun risque particulier pour les autres membres de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour ce syndrome ?

Les traitements visent à corriger les insuffisances hormonales, à surveiller les conséquences possibles des différents troubles métaboliques et à intervenir chirurgicalement quand une malformation cardiaque ou rénale est opérable.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Le traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance débute dès l'enfance. Les malformations cardiaques peuvent avoir à être traitées chirurgicalement. Des traitements orthopédiques (chirurgicaux et non chirurgicaux) peuvent être également nécessaires.

Le traitement d'éventuelles otites à répétition et le dépistage d'une diminution de l'audition sont importants. La prothèse auditive peut être nécessaire car une ouïe déficiente peut nuire à la scolarité. Elle peut être nécessaire également à l'âge adulte : 25% des femmes atteintes y ont recours vers la quarantaine.

Le strabisme doit être pris en charge très tôt pour permettre aux fillettes de développer une vision parallèle des deux yeux (vision binoculaire), nécessaire à la bonne perception de la profondeur et de la distance.

A la puberté, l'apport d'hormones ovariennes normalement sécrétées par l'ovaire, oestrogènes dans un premier temps puis oestrogènes et progestérone, est indispensable. A l'âge adulte, le traitement par oestrogènes et progestérone doit être maintenu. Son arrêt ne peut s'envisager que vers l'âge présumé de la ménopause.

Dans un nombre minime de cas, lorsque du matériel du chromosome Y a été détecté dans le caryotype, les ovaires doivent être enlevés car dans ces rares cas il existe un risque de

développement d'une tumeur.

La prise en charge du diabète est nécessaire à cause des risques de complications qui y sont liées. Le diabète est généralement bien compensé par un régime pauvre en sucres rapides et équilibré en protéines et en lipides et par l'exercice physique. Le contrôle médical doit être régulier. Le traitement de l'hypothyroïdie se fait par l'administration d'hormones thyroïdiennes.

L'hypertension artérielle doit être également prise en charge, par un régime approprié et des médicaments adaptés. Ce traitement peut débuter très tôt, dès la petite enfance.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

La prise en charge du syndrome de Turner doit être attentive à de nombreux paramètres et problèmes de santé. Elle permet habituellement un développement satisfaisant.

Le traitement par l'hormone de croissance (GH ou STH) biosynthétique permet un gain de taille adulte variable en fonction de l'âge de début du traitement. Il est d'environ 1,5 cm par année de traitement pour les traitements commencés entre 7 et 12 ans. Une réponse maximale est observée la première année de traitement. D'autres facteurs interviennent dont la taille des parents et, à un moindre degré, la dose d'hormone de croissance. Par ailleurs, ce traitement agit sur plusieurs paramètres dont le cholestérol, la minéralisation osseuse et le développement musculaire. Un effet positif sur la fatigue et l'endurance physique peut être noté.

Le traitement hormonal par oestrogènes puis oestrogènes et progestérone permet le développement pubertaire. Ce traitement, très important pour la féminisation, intervient sur tous les autres facteurs métaboliques. Il intervient directement dans la prévention de l'ostéoporose précoce et ses conséquences directes à savoir douleurs et fractures osseuses. Cette prévention est d'autant plus efficace que le traitement hormonal est commencé à l'âge normal de la puberté. Il intervient également dans la diminution du risque de complications cardio-vasculaires en améliorant la pression artérielle et le taux des lipides dans le sang. Cependant, il reste sans effet sur la fertilité. Le don d'ovocytes avec FIV (fécondation *in vitro*) demeure un recours possible en cas de désir de grossesse.

Quels sont les risques du traitement ?

Le traitement par les hormones est maintenant bien maîtrisé. Le dosage des taux d'hormones dans le sang, de plus en plus précis, permet d'adapter les doses et d'éviter aussi bien le surdosage que le sous-dosage éventuels. Le traitement par l'hormone de croissance augmente modérément le risque de diabète, de problèmes ORL (otites) et de problèmes orthopédiques. Il expose au début à un risque d'hypertension intra-crânienne bénigne, manifestée par des maux de tête. Une augmentation du risque de polypes (tumeurs bénignes) et de cancer du côlon est discutée, mais n'a pas été prouvée dans le syndrome de Turner. La surveillance stricte de certains paramètres (dosage de l'IGF-I) permet en théorie de minimiser ce risque. Par contre, l'hormone de croissance biosynthétique ayant totalement remplacé l'hormone humaine, le risque de maladie de Creutzfeld-Jacob lié à l'hormone d'origine humaine est totalement éliminé.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

L'hormone de croissance s'administre par injections sous-cutanées quotidiennes. Ce traite-

ment doit être discuté avec le médecin et l'enfant pour qu'il soit bien accepté, et il l'est d'autant plus que la motivation pour « grandir » entre en jeu. Elle n'entrave en rien l'autonomie et la pratique d'activités sportives. La substitution des hormones sexuelles manquantes par des hormones de synthèse permet aux jeunes femmes atteintes du syndrome de Turner d'avoir une vie sexuelle normale.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Pendant l'enfance, la petite taille est parfois à l'origine d'une tendance de l'entourage à infantiliser les patientes. Les difficultés cognitives propres au syndrome de Turner peuvent être à l'origine de mauvais résultats scolaires et il est important de les prendre en compte pour que les patientes puissent totalement exploiter leurs capacités. Un environnement familial stimulant et attentif est primordial. Un suivi psychologique et un soutien pédagogique sont utiles au bon développement et à l'épanouissement de ces enfants.

Un moment particulièrement sensible est celui de la puberté et de la discussion de l'avenir sexuel et reproductif des adolescentes. On considère actuellement que ces problèmes doivent être abordés de façon graduelle, mais assez précoce (au plus tard à partir de 10-12 ans).

Finalement, il ne faut pas oublier le soutien psychologique aux parents et ce dès le moment de l'annonce du diagnostic, parfois pendant la grossesse.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner?

L'observance des différents traitements, d'un suivi médical régulier et des mesures diététiques mises en œuvre est fondamentale.

Comment se faire suivre ou faire suivre son enfant ?

La prise en charge est multidisciplinaire (pédiatre endocrinologue, orthopédiste, cardiologue, gynécologue, ORL et psychologue) et se fait dans des consultations spécialisées dans le syndrome de Turner. Leur liste est consultable sur le site Orphanet (www.orpha.net). La prise en charge peut se faire dans des services d'endocrinologie pédiatrique. La continuité du suivi ne doit pas être interrompue à l'âge adulte, afin de prévenir l'apparition de complications cardiovasculaires et/ou métaboliques parfois à l'origine de décès précoces. La fréquence des contrôles est variable. Elle est définie par le médecin et tient compte de l'existence ou non de complications.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler tout traitement au personnel soignant surtout s'il y a un traitement pour le cœur ou par antidiabétiques. L'existence d'une malformation cardiaque ou rénale doit également être signalée. En cas de malformation au niveau d'une valve du cœur (bicuspidie aortique) un traitement antibiotique sera nécessaire avant toute intervention, y compris un soin dentaire minime, afin d'éviter une infection du cœur (endocardite). Il est donc nécessaire de signaler l'existence d'une telle pathologie cardiaque à l'équipe soignante dans ces cas.

Peut-on prévenir cette maladie?

Il n'existe aucune forme de prévention possible en dehors du diagnostic prénatal.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La vie familiale des enfants peut être normale pour peu que la prise en charge et le suivi soient assurés. Le soutien familial joue un rôle fondamental dans l'épanouissement des jeunes filles, notamment pendant les périodes plus difficiles comme la puberté et l'adolescence. La scolarité peut être perturbée par les difficultés d'apprentissage et les troubles de l'audition, et peut nécessiter un soutien particulier. L'infertilité est une situation inéluctable qui pose ces jeunes femmes face à des choix tels que l'adoption ou le recours au don d'ovocytes lorsque la maternité est désirée.

Bien que certaines études fassent état de difficultés psychosociales chez les femmes atteintes d'un syndrome de Turner, d'autres montrent que dans la moitié des cas elles atteignent un niveau secondaire ou supérieur comparable à celui de la fratrie et que 40% ont un emploi stable. Le taux de chômage est comparable voire inférieur à celui de la population générale.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

L'effet des différents traitements sur l'évolution à long terme fait l'objet de très nombreuses recherches que ce soit sur les métabolismes glucidique, lipidique, la prévention cardiovasculaire, l'ostéoporose ou encore les capacités globales des personnes atteintes du syndrome de Turner.

Les effets à long terme du traitement par l'hormone de croissance font également l'objet de nombreuses études.

Sur le plan génétique, certaines études essaient d'établir le parallèle entre le profil clinique et le type d'anomalie génétique en cause (corrélation génotype/phénotype). L'influence de l'origine maternelle ou paternelle du chromosome X présent chez les personnes atteintes sur certaines manifestations est également étudiée.

Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations consacrées à ce syndrome. Leurs coordonnées se trouvent en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou en consultant **Orphanet** (www.orpha.net)

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 08 10 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Jean-Claude Carel

Service d'Endocrinologie Diabétologie - Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance
Hôpital Robert Debré, Paris

Professeur Maïthé Tauber

Département de pédiatrie - Pôle enfant
CHU Hôpital d'Enfants, Toulouse

Professeur Bruno Leheup

Service de Médecine infantile et de Génétique clinique
CHU Hôpital d'Enfants Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy

Association des Groupes Amitiés Turner

AGAT

Grandir

GRANDIR

AFCG
Association Française des Conseillers en Génétique

Association Française des Conseillers en Génétique

Le syndrome de West

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de West. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de West ?

Le syndrome de West est une forme rare d'épilepsie qui se manifeste par la survenue de séries de contractions musculaires involontaires (spasmes) chez les nourrissons. Ce syndrome est parfois désigné par le terme « spasmes infantiles », même si ceux-ci recouvrent d'autres manifestations.

Le syndrome de West s'accompagne d'un ralentissement du développement de l'enfant, voire d'une régression. Les spasmes peuvent disparaître sous traitement, mais laissent parfois des séquelles intellectuelles et motrices importantes.

Combien de personnes sont atteintes par cette maladie ?

Le syndrome de West concerne une naissance sur 22 000 à 34 000.

Qui peut en être atteint ?

Ce syndrome survient dans les premiers mois de la vie (le plus souvent vers l'âge de 5 mois). Cependant, il peut survenir exceptionnellement dès la naissance et jusqu'à l'âge de 5 ans. Le syndrome de West touche plus fréquemment les garçons que les filles.

A quoi est-il dû ?

Les causes du syndrome de West peuvent être diverses.

Dans la majorité des cas (70-80 %), le syndrome est dû à une anomalie du cerveau. Il peut s'agir d'une lésion, c'est-à-dire d'un endommagement du cerveau par un manque d'oxygène à la naissance ou due à une infection (encéphalite, méningite...). L'anomalie cérébrale peut également être une malformation (anomalie de développement), présente de manière isolée ou associée à une maladie, comme par exemple la sclérose tubéreuse de Bourneville (25 % des cas) caractérisée par des sortes de « kystes » présents au niveau des reins, du cœur et

de la peau, ou encore la trisomie 21, la délétion 1p36, la phénylcétonurie, certaines formes de retard mental lié à l'X et d'autres encore.

Dans ces cas-ci, quand il existe des signes d'endommagement cérébral à l'origine de la maladie, on parle de syndrome de West symptomatique.

Cependant, dans environ 10 % cas, aucune cause ou lésion n'est trouvée et le développement du bébé est tout à fait normal avant l'apparition des spasmes. Dans ces cas, on parle de syndrome de West idiopathique. Enfin, les spasmes peuvent être « cryptogéniques », ce qui signifie que le syndrome est peut-être lié à une anomalie qu'on ne sait pas mettre en évidence par les techniques médicales actuelles.

Est-il contagieux ?

Le syndrome de West n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Le syndrome de West apparaît chez les nourrissons, le plus souvent entre 3 et 7 mois.

L'enfant présente des mouvements brefs ressemblant à des secousses, s'accompagnant de contractions involontaires vigoureuses de certains muscles (spasmes), surtout au niveau des bras. Ces spasmes surviennent le plus fréquemment au moment du réveil (mais peuvent apparaître n'importe quand).

Le plus souvent, ils se traduisent par des contractions brutales du corps en « flexion » : l'enfant se recroqueville sur lui-même, bras et jambes pliés, et fléchit la tête en avant (*figure 1*). Ces spasmes sont suivis d'un relâchement musculaire.

Figure 1
Séquence montrant un spasme en flexion chez un nourrisson atteint du syndrome de West.
(http://perso.orange.fr/ensemble_pour_chloe/maladie.html)

Plus rarement, les spasmes se font en « extension » : la nuque et les jambes se tendent alors brusquement, les bras se « lancent » vers le haut ou sur le côté.

Les spasmes sont très brefs (un peu comme des éternuements), durant chacun 0,5 à 2 secondes. Au début, ils peuvent être isolés, mais ils surviennent ensuite par séries (ou salves) durant jusqu'à plusieurs dizaines de minutes (salves de 10 à 50 spasmes survenant toutes les 5 à 30 secondes).

Les spasmes peuvent s'accompagner d'une déviation des yeux vers le haut (révulsion des yeux). Chez certains bébés, les spasmes sont même limités à ce mouvement oculaire, et sont alors difficiles à identifier.

Les spasmes sont fréquemment suivis de pleurs. Entre les crises, l'enfant ne présente pas d'anomalie particulière. Cependant, les accès de spasmes peuvent se reproduire très fréquemment, pendant plusieurs mois, et à raison de plusieurs fois par jour, même sous traitement.

A terme, sans traitement efficace, le syndrome de West endommage le cerveau des enfants atteints. Ceux-ci présentent alors un retard de développement psychomoteur et une perturbation du contact avec l'extérieur. En effet, dès l'apparition des spasmes, et parfois même avant, les bébés deviennent « grognons », moins souriants, moins joueurs et pleurent beaucoup. Ils semblent parfois absents, ont le regard vague, cessent de s'intéresser à l'entourage et réagissent moins aux bruits.

Peu à peu, on observe un ralentissement du développement psychomoteur, voire une régression, certains enfants perdant les capacités qu'ils avaient acquises (tenir leur tête, attraper des objets, suivre un objet du regard...). La maladie freine considérablement le développement des enfants atteints, et nombreux sont ceux qui ne se tiennent pas encore assis à l'âge d'un an. Cependant, la sévérité du retard psychomoteur est variable d'un enfant à l'autre et dépend de la cause.

Par ailleurs, le syndrome apparaît à un âge où le cerveau est encore en plein développement, notamment au niveau des fonctions sensorielles, c'est-à-dire la vision, l'ouïe et l'odorat principalement. Il arrive donc que ces sens soient moins développées que chez les autres enfants, alourdissant d'autant plus l'éventuel handicap.

Comment expliquer les symptômes ?

Le syndrome de West est une forme d'épilepsie. Les épilepsies sont des maladies dues à un mauvais fonctionnement intermittent du cerveau, qui se manifeste surtout par des « crises » récurrentes, se répétant plus ou moins fréquemment. D'ailleurs, le terme « épilepsie » vient du grec et signifie « prendre par surprise, attaquer ».

Ces crises (ou spasmes, dans le cas du syndrome de West) sont dues à une activité anormale des cellules nerveuses du cerveau, les neurones.

De manière générale, les neurones transmettent les messages nerveux au reste du corps par le biais de décharges électriques.

Les crises d'épilepsie surviennent lorsqu'un groupe de neurones libère au même moment des décharges électriques de façon soudaine et anormale, un peu comme un orage.

Ces décharges électriques peuvent avoir lieu dans différentes zones du cerveau ayant différentes fonctions : les manifestations des crises sont donc variables. Il existe de nombreuses maladies épileptiques, différant selon l'âge d'apparition, le type de crise, la fréquence...

Dans le cas du syndrome de West, les crises entraînent des troubles du mouvement ou secousses musculaires, les spasmes. Entre les spasmes, si l'enfant n'a pas de signe visible d'épilepsie, son cerveau continue tout de même à mal fonctionner. Ces anomalies sont visibles à l'électroencéphalogramme, qui enregistre l'activité électrique du cerveau (*voir plus loin*). C'est ce dysfonctionnement constant qui endommage progressivement le cerveau et induit un retard de développement chez les bébés atteints du syndrome de West.

Quelle est son évolution ?

L'évolution et l'efficacité du traitement dépendent en grande partie de l'origine du syndrome de West.

La mise en place du traitement induit généralement une diminution des spasmes. Les spasmes tendent à disparaître avant l'âge de 5 ans mais des rechutes restent possibles, et beaucoup d'enfants gardent des spasmes au-delà de cet âge. Certains enfants guérissent complètement, mais la plupart d'entre eux (80 %) présentent des séquelles motrices ou in-

tellectuelles plus ou moins irréversibles (retard de langage, retard à l'apprentissage des acquisitions comme la marche, la propreté...). De plus, des troubles du comportement peuvent apparaître, comme un repli de l'enfant sur lui-même, ou un état hyperactif (surexcitation, passage répété d'une activité à l'autre, perturbation scolaire, déficit de l'attention...).

Par ailleurs, beaucoup d'enfants développent plus tard dans la vie une autre forme d'épilepsie, plus ou moins sévère.

Le pronostic est meilleur lorsque le syndrome de West survient sans cause apparente (syndrome de West idiopathique). La régression psychomotrice est souvent moins importante que dans les cas « symptomatiques » (avec cause sous-jacente connue) et les enfants sont moins fréquemment sujets à une maladie épileptique par la suite. Le développement mental redevient normal dans la moitié des cas, quelquefois même sans traitement. Dans les formes symptomatiques, ceci se voit très rarement.

Cependant, au début de la maladie, il est impossible de se prononcer sur le devenir de l'enfant. Chaque cas est particulier, et l'évolution est imprévisible.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome de West ?

Lorsque les premiers spasmes apparaissent, les parents remarquent vite le comportement anormal de leur bébé et son changement d'attitude. Dans certains cas, le changement de comportement survient même avant l'apparition des spasmes. Mais le syndrome de West peut être long à diagnostiquer car le médecin n'a pas forcément « l'occasion » d'assister à une série de spasmes. C'est pourquoi il est très important que les parents observent attentivement les spasmes et notent leur nombre, leur durée, l'heure de survenue...pour aider le médecin dans son diagnostic. Si cela est possible, il est également utile de filmer les spasmes avec une caméra vidéo pour que le médecin puisse les visualiser.

Lorsque le syndrome de West est suspecté, un électroencéphalogramme (E.E.G.) de l'enfant est réalisé pour confirmer le diagnostic. L'électroencéphalogramme est l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau qui est, comme on l'a vu, perturbée en continu chez les enfants atteints du syndrome de West. C'est un examen indolore qui se fait en plaçant des électrodes (capteurs électriques) sur le cuir chevelu du bébé. Il est préférable d'enregistrer l'activité à l'état de veille et pendant le sommeil.

Sur un électroencéphalogramme normal (*figure 2*), le tracé est régulier et les ondes surviennent de manière synchronisée. Cependant, dans le syndrome de West, le fonctionnement du cerveau montre le plus souvent une désorganisation totale, même entre les crises, désignée par le terme d'hypsarythmie (*figure 3*). Les ondes électriques sont irrégulières, changeant à chaque instant de durée et d'amplitude, et ne se déclenchant pas en même temps.

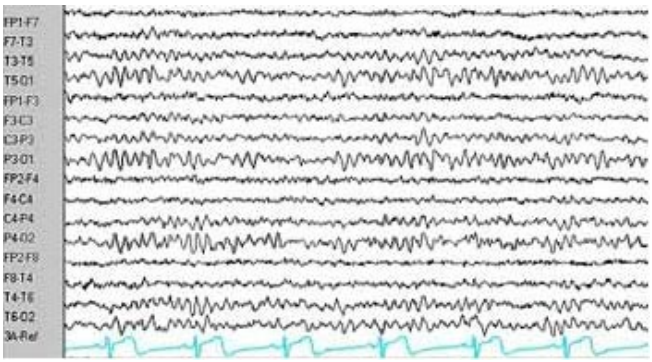


Figure 2
Electroencéphalogramme normal. Le tracé est régulier.
(http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_bleu13.htm#eeg)

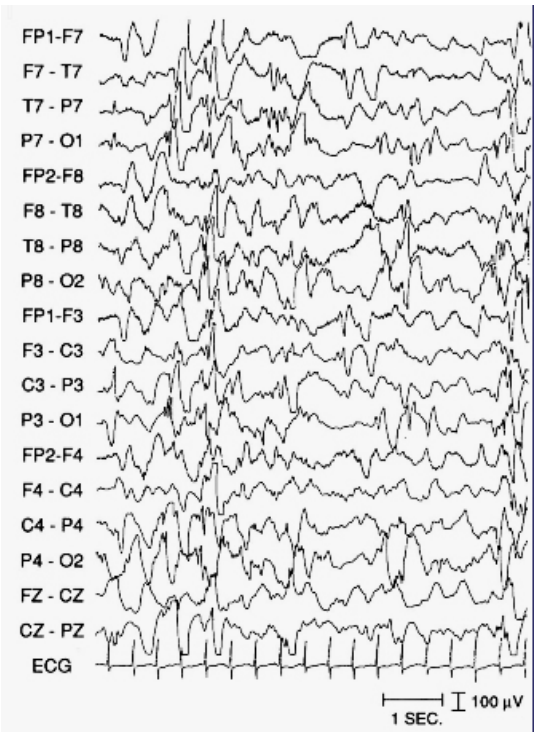


Figure 3
Electroencéphalogramme d'un enfant atteint du syndrome de West. Le tracé est irrégulier, désorganisé (hypsarythmie).
(http://www.emedicine.com/rc/rc/pimages/i27/s71/epilepsy.htm)

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Si l'électroencéphalogramme permet d'affirmer le diagnostic du syndrome de West, il ne permet pas de connaître la cause de l'épilepsie. Or, dans la plupart des cas, le syndrome de West est la conséquence d'une autre maladie identifiable, ayant entraîné des dommages cérébraux. D'autres examens sont donc réalisés pour essayer de mettre en évidence une anomalie du cerveau (lésion, malformation) ou une maladie génétique.

Le scanner et l'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébraux permettent d'étudier le cerveau avec une grande précision et de mettre en évidence des lésions chez certains des enfants atteints.

Des analyses de sang peuvent également être réalisées pour rechercher des anomalies traduisant la présence d'une maladie sous-jacente pouvant causer un syndrome de West (maladies métaboliques et génétiques, la trisomie 21...).

Une ponction lombaire peut aussi être réalisée. Elle consiste à prélever le liquide circulant autour de la moelle épinière (le liquide céphalo-rachidien), au niveau de la colonne vertébrale dans le bas du dos, pour écarter d'autres maladies.

Enfin, une des maladies les plus fréquemment en cause dans le syndrome de West est la sclérose tubéreuse de Bourneville. Pour s'assurer que l'enfant n'est pas atteint de cette maladie, la peau du bébé peut être examinée avec une lumière ultra-violette spéciale (lumière de Wood), pour rechercher des tâches blanches caractéristiques de la maladie de Bourneville.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les spasmes ne sont pas forcément très nets au début de la maladie, et les parents ont parfois du mal à décrire précisément ce qui se passe au médecin. Comme, le plus souvent, les enfants pleurent au décours du spasme, leur malaise est parfois assimilé aux coliques du

nourrisson ou à un reflux gastro-oesophagien, très courant chez les nouveau-nés (le reflux gastro-oesophagien est une remontée dans l'œsophage du contenu acide de l'estomac, qui entraîne, après les repas, des brûlures sources de douleur).

Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Non, car on ne découvre la maladie qu'une fois déclarée, après la survenue des premiers spasmes ou changements de comportement.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Dans la majorité des cas, le syndrome de West n'est pas une maladie héréditaire, c'est-à-dire qu'il est très rare d'observer plusieurs enfants atteints au sein d'une même famille.

Dans les cas où le syndrome de West est associé à une autre maladie génétique, le risque de transmission aux enfants dépend de la maladie en question.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels en sont les risques ?

Etant donné les répercussions des spasmes infantiles sur le développement psychomoteur des enfants atteints, il est impératif de parvenir à arrêter les spasmes le plus rapidement possible après leur apparition, ainsi qu'à corriger l'activité anormale du cerveau qui persiste entre les crises. Une combinaison de différents médicaments antiépileptiques est élaborée au cas par cas, plusieurs ajustements étant souvent nécessaires avant de trouver le traitement adapté à chaque enfant. Dans le cas d'une association du syndrome de West avec une autre maladie, des traitements complémentaires peuvent être nécessaires.

Le vigabatrin (sous forme de sachets ou de comprimés) est l'un des anti-épileptiques les plus utilisés dans le traitement du syndrome de West. L'administration se fait en une ou deux prises quotidiennes. Dans certains cas, le vigabatrin suffit à supprimer les spasmes et les anomalies de l'électroencéphalogramme. Son efficacité est contrôlée par des électroencéphalogrammes réguliers, et en cas d'échec ou de rechute, d'autres médicaments peuvent y être associés.

Les corticoïdes, par exemple, comme l'hydrocortisone ou l'ACTH (hormone corticotrope), peuvent être associés au vigabatrin pour une durée variable en fonction des cas (15 jours à 6 mois). L'utilisation de corticoïdes est particulièrement efficace, puisqu'associée au vigabatrin, elle permet de contrôler durablement l'épilepsie dans plus de la moitié des cas.

Le topiramate, autre antiépileptique, peut parfois être indiqué pour les enfants plus âgés.

D'autres antiépileptiques, comme le felbamate, le valproate de sodium ou la lamotrigine, peuvent être utilisés en cas de spasmes résistants aux traitements précédents, tout comme certaines benzodiazépines.

Malheureusement, chez certains enfants, ces traitements ne sont pas suffisamment efficaces et ne permettent pas d'arrêter les spasmes à terme. D'autres méthodes peuvent alors être

envisagées, comme le régime cétogène. Il s'agit d'un régime très strict destiné à enrichir le sang en certaines substances (les corps cétoniques), qui ont une action anti-épileptique. C'est un régime très riche en graisses et pauvre en sucres. Le régime cétogène doit être mis en place à l'hôpital et il faut attendre au moins une semaine, souvent plus, avant de savoir s'il est efficace. Il doit être effectué sous surveillance médicale (contrôle du poids, de la taille, prises de sang).

Enfin, il est important de noter que dans des cas très particuliers, une intervention chirurgicale sur le cerveau peut être proposée pour mettre fin aux spasmes résistants aux médicaments. Cela reste toutefois exceptionnel dans le syndrome de West.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Dans la majorité des cas, malheureusement, le syndrome de West entraîne des difficultés de développement de l'enfant, notamment pour s'asseoir, marcher à quatre pattes, se mettre debout, vocaliser (prononcer quelques syllabes). Une prise en charge spécialisée doit donc être envisagée pour encourager l'éveil des enfants. Ceux-ci doivent en effet être stimulés sur tous les plans (moteur, visuel, de la communication, etc.), pour développer leurs capacités motrices et intellectuelles au maximum. Dans tous les cas, il est nécessaire qu'un bilan neuro-psychologique global soit effectué par le neuropédiatre pour évaluer précisément le développement de l'enfant et ses capacités cognitives, et élaborer ainsi une stratégie thérapeutique adaptée.

Kinésithérapie – Psychomotricité - Ergothérapie

Les enfants atteints du syndrome de West prennent souvent beaucoup de « retard » au niveau moteur (ils ne tiennent pas toujours assis, n'attrapent pas les objets, etc) mais aussi au niveau de la communication visuelle et verbale.

Des exercices de kinésithérapie et de rééducation psychomotrice, mis en place par des professionnels mais aussi effectués à la maison avec les parents, sont essentiels pour aider l'enfant à se muscler, à acquérir de l'équilibre, à apprendre à marcher, à manger tout seul...

De nombreuses méthodes peuvent être adoptées, consistant en une stimulation quotidienne de l'enfant par des gestes simples et répétitifs.

L'ergothérapie permet aussi de solliciter l'enfant pour des activités courantes, afin de développer son indépendance et son interaction avec l'environnement quotidien et familial.

Orthophonie

La communication et l'interaction avec l'entourage peuvent être améliorées par des séances d'orthophonie, qui stimulent également l'ouïe, la vue, et le toucher.

Orthoptie

Pour les enfants dont la vision a été affaiblie par la maladie, une rééducation des yeux peut parfois permettre quelques améliorations.

D'autres méthodes de stimulation peuvent être bénéfiques, comme par exemple les exercices à la piscine.

En fonction de la sévérité du handicap résultant du syndrome de West, les progrès peuvent être plus ou moins prononcés en fonction des enfants. Il est impossible de savoir à l'avance quelles séquelles resteront définitives. Une fois les spasmes arrêtés, les progrès réalisés par l'enfant sont souvent surprenants.

Quels bénéfices attendre des traitements ?

Tout dépend ici encore de la cause du syndrome de West.

Chez beaucoup d'enfants, les spasmes finissent par être contrôlés par un traitement, même si la mise au point de celui-ci est souvent laborieuse. Cependant, le traitement ne peut être considéré comme efficace lorsque les « pointes » anormales visibles à l'électroencéphalogramme disparaissent et que l'activité du cerveau devient normale.

Dans certains cas, l'épilepsie est résistante à tous les traitements (pharmaco-résistante), et les spasmes peuvent alors persister pendant plusieurs années, causant d'importants dégâts.

Si le diagnostic est réalisé tôt et qu'un traitement est mis en place rapidement, le risque de séquelles à long terme est plus faible. Cependant, tous les enfants réagissent différemment et rien ne garantit la réussite du traitement.

Quels sont les risques des traitements ?

Le vigabatrin peut entraîner divers effets indésirables, comme une somnolence ou au contraire un comportement agité, un affaiblissement des muscles du corps et de la tonicité musculaire (hypotonie), et plus rarement une prise de poids et un rétrécissement du champ de vision. La vision ne semble pas affectée si le vigabatrin est utilisé sur de courtes périodes, mais les effets indésirables de ce médicament sont peut-être sous-estimés, d'où la prudence de certains médecins. Quoi qu'il en soit, le choix du traitement repose sur une évaluation précise des besoins de l'enfant par le médecin, qui opte pour la solution la plus bénéfique pour l'enfant (l'absence de traitement étant pire que les éventuels effets indésirables).

Les corticoïdes et l'ACTH entraînent de nombreux effets secondaires, dont un risque accru d'infections, lorsqu'il sont utilisés en traitement prolongé, ce qui n'est pas le cas pour le syndrome de West. Il est possible toutefois que les médecins prescrivent en complément du traitement du calcium et de la vitamine D, ainsi qu'un régime pauvre en sel pour limiter les effets indésirables des corticoïdes (comme la déminéralisation des os et une prise de poids).

Le valproate de sodium et ses dérivés ont généralement peu d'effets secondaires, mais ils peuvent entraîner des nausées, une perte de l'appétit et des vomissements, et à forte dose des tremblements. Dans de très rares cas, le foie des bébés tolère mal ce médicament, ce qui se traduit par des vomissements répétés, une somnolence et nécessite une surveillance régulière par prise de sang. La lamotrigine peut déclencher une éruption cutanée de type rougeole, sans gravité si le traitement est rapidement arrêté, ainsi que des maux de tête et des vomissements durant quelques jours en cas d'augmentation trop rapide de la dose.

Si la liste des effets secondaires entraînés par les médicaments peut paraître impressionnante, il est important de noter que le choix d'un traitement repose sur une évaluation précise des besoins du malade. Le médecin détermine précisément les doses à administrer afin de permettre d'améliorer l'état du patient, sans qu'il ne subisse pour autant trop d'effets indésirables. La prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers (prises de sang, suivi ophtalmologique, etc.) permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme.

Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin, et d'avoir confiance en ses choix. Un traitement ne doit jamais être interrompu subitement.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Le traitement est très contraignant, les médicaments devant souvent être pris plusieurs fois par jour. Par ailleurs, en cas d'échec d'un premier traitement, les essais de nouvelles combinaisons de médicaments sont éprouvants pour l'enfant et sa famille.

Quant à la rééducation psychomotrice de l'enfant, elle nécessite une organisation rigoureuse, beaucoup de temps libre de la part des parents (qui renoncent souvent à leur activité professionnelle), pour permettre à l'enfant de progresser régulièrement.

Par ailleurs, elle a un coût non négligeable puisqu'elle nécessite la présence d'adultes en continu (plusieurs heures par jour), et le recours à des bénévoles s'avère parfois nécessaire.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

L'annonce du diagnostic de syndrome de West est un moment très difficile où on ressent un profond isolement. Par ailleurs, c'est une maladie dont on ne peut absolument pas prévoir l'évolution, ce qui est un point d'interrogation très douloureux pour les parents. Ceux-ci « guettent » les signes de difficultés psychomotrices probables annoncées par les médecins et vivent dans l'angoisse de la survenue de crises imprévisibles ou d'une aggravation des symptômes.

La lourdeur du traitement et des soins, et l'incertitude quant à l'avenir de l'enfant bouleversent la vie de famille, de couple et modifient les projets. L'aide d'un psychologue peut être nécessaire pour favoriser la communication et aider à accepter les moments de découragement et de fatigue liés à l'inquiétude et au manque de répit.

La maladie d'un enfant peut être également très perturbante pour ses frères et sœurs : un psychologue pourra aider les parents et les enfants à trouver leur place et à redéfinir leur rôle.

Par la suite, une aide psychologique peut s'avérer utile pour trouver l'orientation et le mode de prise en charge les mieux adaptés à l'enfant (ou à l'adulte) et leur assurer la meilleure qualité de vie possible.

Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

La prise en charge de l'enfant souffrant d'un syndrome de West se fait par un neuropédiatre dans un service spécialisé en épilepsie, dont les coordonnées se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Des électroencéphalogrammes sont réalisés régulièrement pour surveiller l'efficacité des traitements.

En cas de maladie associée, un suivi complémentaire peut être requis dans d'autres services adaptés.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Le diagnostic de syndrome de West et la nature du traitement en cours doivent être signalés à l'équipe soignante, notamment pour éviter les interactions médicamenteuses.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie. De plus, les crises surviennent de façon imprévisible.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de West bouleverse la vie familiale, d'autant que l'évolution de l'enfant et son éventuel degré de handicap futur sont imprévisibles. L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés.

La maladie et les soins continus dont doivent bénéficier les enfants malades ont souvent des répercussions sur la vie professionnelle des parents (absentéisme, congé de présence parentale, travail à temps partiel...). La maladie a donc également un impact direct sur le niveau de vie des foyers (consultations médicales, rééducation, hospitalisations, garde des enfants...).

Les horaires de prise de médicaments, le caractère inattendu des crises, les consultations médicales remettent parfois en question des projets de sorties ou d'activités, ce qui peut être difficile à accepter pour les autres membres de la famille.

Par la suite, lorsque les spasmes sont contrôlés et même en cas d'évolution bénigne, d'autres formes d'épilepsie peuvent apparaître chez l'enfant, qui peuvent là encore compromettre son intégration scolaire, familiale, puis professionnelle.

Certains enfants pourront toutefois suivre une scolarité normale ou presque, souvent avec du retard dû aux acquisitions tardives (marche, propreté, langage...). La mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) ou d'un projet personnel de scolarisation (PPS) peut être organisée. Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant (notamment en cas d'absences répétées) et d'informer les enseignants sur la maladie. Dans les cas où le handicap physique et intellectuel est sévère, une prise en charge par des établissements ou des classes spécialisées s'impose. Un service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD) peut également être envisagé.

De manière générale, il est difficile de connaître l'impact de la maladie sur la vie de l'enfant et de la famille tant que le degré de déficit psychomoteur n'est pas évaluable, l'enfant pouvant stagner ou progresser énormément après l'arrêt des spasmes.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les recherches menées sur cette maladie et sur l'épilepsie de manière générale ont pour objectif premier de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau afin de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques. Plusieurs molécules et associations de médicaments sont en cours d'évaluation.

Un autre pan de la recherche porte sur le développement de méthodes de rééducation plus

performantes qui permettent d'exploiter au mieux le potentiel moteur et intellectuel des enfants.

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées au syndrome de West et à l'épilepsie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr). Cependant, rappelons que tous les cas sont différents et non comparables. En effet, la confrontation avec d'autres cas d'enfants atteints du syndrome de West doit donc se faire avec prudence. Deux enfants atteints de spasmes n'ont pas forcément les mêmes symptômes associés et peuvent présenter une évolution très différente.

Les prestations sociales en France

En France, les épilepsies graves dont le syndrome de West peuvent être prises en charge à 100 % par la Sécurité Sociale pour le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures, dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservés aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (ici), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Olivier Dulac et Docteur Mathilde Chipaux

Centre de référence des épilepsies rares et de la sclérose tubéreuse de Bourneville
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

Professeur Philippe Evrard

Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques
CHU Hôpital Robert Debré, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Sud West

AISPACE

Épilepsie France

Xtraordinaire

Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie

Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Le syndrome de Williams

Syndrome de Williams-Beuren

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Williams. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment c lairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque p atient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome de Williams ?

Le syndrome de Williams dans sa forme complète, associe des traits particuliers du visage, une malformation cardiaque, une déficience intellectuelle, un comportement caractéristique et plus rarement, une augmentation du taux de calcium dans le sang chez le nouveau-né (hypercalcémie néonatale). C'est une anomalie du développement embryonnaire d'origine génétique liée à la perte d'un petit morceau (microdélétion) du chromosome 7. Aussi appelé syndrome de Williams-Beuren, il a été décrit en 1961.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est d'environ 1 cas pour 10 000 naissances, voire 1 cas sur 7500 pour certains auteurs. Ce chiffre estimé auparavant à 1 sur 25 000, a donc été revu à la hausse car la maladie est mieux diagnostiquée actuellement.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Cette affection touche également les personnes des deux sexes, quelque soit leur origine géographique.

Quelles sont les causes de la maladie ?

Le syndrome de Williams est lié à la perte d'un petit morceau (microdélétion) du bras long du chromosome 7, dans la région 7q11.23. Cette microdélétion est retrouvée chez 98% des malades. Elle est de taille relativement constante d'un malade à l'autre et elle contient plusieurs gènes. On parle donc d'un syndrome des gènes contigus puisque l'affection est liée à la perte de plusieurs gènes situés les uns à côté des autres. Les gènes perdus, identifiés à ce jour (environ 25), sont entre autres, le gène de l'élastine (*ELN*), le gène LIMKinase

(*LIMK1*), le gène de la syntaxine 1A (*STX1A*) et le gène *GTF21*. Dans quelques rares cas, le morceau perdu est de plus petite taille et les signes de la maladie peuvent alors être atténués. Le plus souvent, cette microdélétion est de survenue accidentelle et les parents sont indemnes de toute anomalie chromosomique.

Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Le syndrome de Williams associe différentes atteintes :

Des traits du visage un peu particuliers sont présents dans plus de 90% des cas. Les médecins parlent de dysmorphie faciale qui leur évoque un « faciès d'elfe ». Ce terme qui n'apporte pas grand-chose est parfois ressenti comme péjoratif par les familles et est de moins en moins employé. Les signes les plus caractéristiques de la dysmorphie sont le grand front, les joues pleines, la grande bouche avec une lèvre inférieure tombante, la pointe du nez renflée (bulbeuse) et le développement insuffisant des os des pommettes (hypoplasie malaire). On peut aussi noter un gonflement autour des yeux (œdème périorbitaire), un strabisme et un iris particulier avec un motif remarquable en forme d'étoile (iris stellaire). L'aspect du visage varie au cours de la vie. Les nouveaux nés ont souvent un visage aux joues pleines avec un profil un peu plat, alors que les enfants et les adultes ont habituellement un visage allongé et mince ainsi qu'un long cou. La dysmorphie est peu caractéristique à la naissance et devient plus évocatrice dans la petite enfance surtout entre 18 mois et 8 ans.

Une malformation cardiaque (cardiopathie) est présente dans 70% des cas. Celle-ci consiste le plus souvent en un rétrécissement (sténose) de l'aorte à la sortie du coeur (sténose supra-valvulaire) ou en une sténose des artères pulmonaires périphériques. Ces anomalies peuvent être révélées par un souffle à l'auscultation cardio-pulmonaire. Le diagnostic est confirmé par échocardiographie. Plus rarement, on peut observer un prolapsus (chute) de la valve mitrale. Une hypertension artérielle secondaire à un rétrécissement progressif de l'artère rénale se développe souvent à l'âge adulte.

Un déficit intellectuel est présent dans la majorité des cas. Il s'agit d'une déficience intellectuelle moyenne avec un quotient intellectuel aux alentours de 60. Il existe une discordance entre les capacités verbales et cognitives. L'acquisition verbale, bien qu'un peu retardée est relativement correcte. Aussi ce bon niveau de langage associé à la grande sociabilité donnent l'impression que l'enfant a plus de capacités qu'il n'en a réellement. Beaucoup ont, en fait, tendance à bavarder de façon incessante et assez superficielle en employant des phrases stéréotypées et des clichés. Assez souvent la compréhension est moins bonne que l'expression. Par ailleurs, il existe un déficit assez net des fonctions visuo-spatiales (déficit en particulier des repères dans l'espace) et de la coordination motrice globale et fine. Ces enfants acquièrent plus tardivement que les autres la station assise et la marche. Ils ont des difficultés à faire du vélo, à utiliser des ciseaux et à tenir un crayon. Ce déficit des fonctions visuo-spatiales et de la coordination motrice est à l'origine de difficultés dés le début de la scolarité, en particulier dans l'apprentissage du graphisme et des mathématiques.

Le profil comportemental est très caractéristique. Ils deviennent des enfants hyperactifs. Ils ont du mal à rester assis et à se concentrer sur leurs taches alors qu'ils peuvent être

obnubilés et absorbés très longtemps par certains objets (voitures, gadgets...), par certains événements (maladies, catastrophes...) ou par certaines personnes. Ils ont un contact social trop facile et trop familier, surtout avec les adultes, alors qu'ils peuvent avoir des difficultés à se faire des amis de leur âge. Ils sont excessivement anxieux. Ils peuvent être agressifs et avoir des problèmes de sommeil. Ils sont effrayés par la hauteur et les surfaces inégales. Enfin, ils sont très sensibles au bruit et à la musique.

Une augmentation du calcium dans le sang (hypercalcémie) sans cause (idiopathique), est présente à la naissance dans environ 10% des cas. Elle peut être responsable chez le nourrisson de vomissements, de difficultés alimentaires et d'une constipation. Si elle persiste à l'âge adulte elle peut être à l'origine de dépôts de calcium dans le tissu rénal (néphrocalcinose).

Enfin plus rarement, on peut observer d'autres manifestations comme un retard de croissance staturale, une raucité de la voix, une hypothyroïdie (insuffisance d'hormones secrétées par la glande thyroïde), des anomalies dentaires (dents de petite taille, retard d'éruption), une cyphoscoliose (déviation de la colonne vertébrale), des hernies inguinales ou ombilicale, une déformation du gros orteil (hallux valgus).

Comment expliquer les symptômes ?

L'anomalie de l'élastine (gène *ELN*) est sans doute à l'origine des anomalies du tissu de soutien (tissu conjonctif) et en particulier des anomalies vasculaires. *LIMK1* semble intervenir dans les anomalies de repère dans l'espace. La syntaxine 1A est une protéine spécifique du cerveau qui joue un rôle au niveau de certaines substances qui transmettent l'information entre les neurones (neurotransmetteurs). *GTF2I* code pour une protéine dont l'absence a un rôle négatif sur le quotient intellectuel.

Quelle est son évolution ?

Sur le plan cardiaque, la sténose supra-valvulaire de l'aorte est souvent évolutive et peut nécessiter une intervention chirurgicale. La sténose des artères pulmonaires périphériques est volontiers présente dans la petite enfance mais évolue en général favorablement dans le temps. Les autres complications possibles comme la sténose de l'artère rénale ou l'hypertension artérielle peuvent s'aggraver progressivement.

L'hypercalcémie idiopathique du nouveau-né disparaît habituellement pendant l'enfance mais des anomalies du métabolisme du calcium et de la vitamine D peuvent persister. L'augmentation fréquente du taux de calcium dans les urines (hypercalciurie) favorise la néphrocalcinose.

La croissance staturale est souvent ralentie et la taille se situe environ à 70% de la normale.

La puberté survient souvent plus précocement que dans le reste de la population mais les vraies pubertés précoces sont rares.

Une hypothyroïdie peut se développer.

La déficience intellectuelle ne s'aggrave pas avec l'âge. A l'âge adulte, l'hyperactivité a tendance à diminuer mais l'attention limitée persiste et reste souvent un problème. La difficulté à établir et à maintenir des relations amicales avec des personnes du même âge devient encore plus apparente et peut être source de frustration.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de cette maladie ? En quoi consistent les tests diagnostiques ?

Le diagnostic de ce syndrome est en premier lieu évoqué sur les manifestations physiques. A la naissance, le diagnostic peut être porté sur l'association d'une cardiopathie à type de sténose supra-valvulaire de l'aorte ou de sténose des artères pulmonaires et d'une hypercalcémie. A cet âge, la dysmorphie est souvent peu caractéristique. En revanche, dans les cas où il n'y a ni cardiopathie ni hypercalcémie, le diagnostic à cet âge est difficile. Plus tard, dans la petite enfance, le déficit intellectuel et la dysmorphie sont les éléments essentiels pour faire le diagnostic.

Ce diagnostic est ensuite confirmé dans 95% des cas par la mise en évidence de l'anomalie génétique, à savoir la microdélétion du chromosome 7 en 7q11.23. Cette anomalie n'est pas visible sur un caryotype (examen des chromosomes) standard. Il faut recourir à des techniques permettant de visualiser des anomalies très petites, comme l'hybridation in situ ou FISH (identification de séquences d'acides nucléiques par des sondes complémentaires marquées par des substances fluorescentes).

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?

Les seuls cas posant problème sont ceux où l'on ne met pas en évidence l'anomalie génétique. En effet, dans cette situation on ne peut exclure totalement le syndrome de Williams mais il faut quand même rechercher les autres causes de déficit intellectuel. Il faut éliminer les autres syndromes comportant un retard de développement intellectuel, une petite taille, une dysmorphie faciale et une cardiopathie congénitale comme le syndrome de Noonan, la microdélétion 22q11, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome de Kabuki et la foetopathie alcoolique. Enfin, la présence isolée d'une sténose aortique supra-valvulaire n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de syndrome de Williams.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le plus souvent, le syndrome de Williams est sporadique, ce qui signifie qu'il n'y a qu'une personne atteinte par famille. L'anomalie est de survenue accidentelle et il n'y a pratiquement pas de risque de récidive pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint, bien qu'on ne puisse jamais exclure complètement l'existence d'une mosaïque germinale. Dans ces situations, les parents sont indemnes de la maladie mais l'un des deux est porteur de l'anomalie génétique dans certaines de ses cellules reproductives (ovocytes ou spermatozoïdes). Les gonades (ovaires ou testicules) possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas: c'est ce qu'on appelle une mosaïque ou mosaïcisme. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une anomalie accidentelle. Enfin, bien que rares, d'authentiques cas familiaux ont été décrits. Aussi, quand un couple a eu un enfant atteint, il convient de s'assurer qu'aucun des conjoints ne présente de signe clinique mineur et de vérifier l'absence d'anomalie sur le chromosome 7. Si tel était le cas, le risque de récidive serait de 1 sur 2. C'est pourquoi,

il faut consulter dans un centre de génétique médicale pour une évaluation précise du risque et la prescription des analyses chromosomiques et/ou moléculaires appropriées. En effet, l'identification de l'anomalie en cause permet de délivrer un conseil génétique et de discuter de l'éventualité d'un diagnostic prénatal.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est techniquement possible par recherche de la microdélétion sur les villosités choriales (constituants du trophoblaste qui proviennent uniquement du foetus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à 16 semaines. Ces examens peuvent entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas. Ce diagnostic prénatal est particulièrement indiqué si l'un des deux parents est porteur de la microdélétion. Dans les autres cas, les couples ayant déjà un enfant atteint doivent évaluer le risque de fausse couche, au regard du risque très faible de récidive chez un autre enfant, au cours d'une consultation de conseil génétique. Dans ces cas de faible risque de récidive, il est préférable de réaliser le diagnostic prénatal sur les cellules amniotiques, en raison du risque plus faible de fausse-couche.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille?

Cette affection est habituellement sporadique et il n'y a alors aucun risque pour les autres membres de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Non, il n'existe aucun traitement curatif pour le syndrome de Williams, permettant de guérir complètement cette affection. Cependant certaines manifestations de la maladie sont accessibles à un traitement.

Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?

- Les mesures thérapeutiques visent surtout la cardiopathie. Il faut mettre en place une surveillance au long cours afin de dépister notamment les sténoses artérielles. Un traitement médical doit être mis en place en cas d'hypertension artérielle. Enfin, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire en cas de sténose aortique supra-valvulaire ou de sténose d'une artère rénale.

- L'hypercalcémie doit être surveillée de près par dosage régulier du calcium dans le sang et les urines. En cas d'hypercalcémie, il faut faire intervenir une diététicienne afin de surveiller les apports en calcium et en vitamine D. Si l'hypercalcémie est résistante aux mesures diététiques, on peut instituer un traitement par corticoïdes oraux. Enfin, une surveillance par un néphrologue est nécessaire en cas d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie à cause du risque de néphrocalcinose.

- Il faut aussi prendre en charge le strabisme et les éventuels troubles visuels, les anomalies dentaires, les troubles alimentaires de l'enfance...

- Enfin, la prise en charge médico-éducative est primordiale afin que chaque enfant puisse développer au mieux toutes ses potentialités. Des rééducations à type d'orthophonie, de kinésithérapie et de psychomotricité sont souvent d'une grande aide pour ces enfants.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Oui, bien sûr. Ce soutien est nécessaire à l'enfant pour l'aider à surmonter ses difficultés et également à la famille, parents et frères et sœurs.

Comment faire suivre son enfant ?

Au moment du diagnostic, une consultation auprès d'un médecin généticien clinicien est nécessaire. Ce spécialiste, qui connaît bien les anomalies du développement, pourra donner toutes les informations nécessaires aux parents et les renseigner notamment sur le mode de transmission. Par la suite, le suivi médical pourra être assuré par un pédiatre qui assurera la coordination nécessaire entre les différents spécialistes. On peut conseiller une consultation auprès d'un endocrinologue avant l'âge de 10 ans à cause de la fréquence de la puberté précoce.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Les enfants ayant un syndrome de Williams ont très souvent des difficultés scolaires dés l'école maternelle. Ils pourront néanmoins le plus souvent être intégrés dans une classe normale à ce moment là. En revanche, l'intégration scolaire en cycle primaire ordinaire est souvent très difficile. En France, ces enfants pourront alors être orientés soit vers les classes d'intégration scolaire (CLIS) de l'Education Nationale, soit vers les instituts médico-éducatifs (IME) de l'éducation spécialisée. Cependant, certains enfants parviennent à suivre une scolarité en milieu scolaire ordinaire après l'école maternelle, à condition d'être accompagnés par une auxiliaire de vie scolaire, attribuée par la commission départementale d'éducation spéciale après évaluation de la situation et des besoins de l'élève. A l'âge adulte, la plupart des malades ne peuvent être totalement autonomes. Cependant beaucoup arrivent à travailler en centre d'aide par le travail (CAT).

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Sur le plan génétique, la caractérisation des gènes de la région située au niveau de la microdélétion se poursuit. Une bonne connaissance de ces gènes permettra de mieux comprendre les mécanismes de l'affection. De la même façon, les études faites sur l'élastine contribue à mieux connaître les anomalies artérielles.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs

coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net) .

Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant un syndrome de Williams peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux. Les familles peuvent obtenir une allocation d'éducation spéciale pour les enfants atteints en faisant une demande auprès de la Commission Départementale d'Education Spéciale (CDES). Les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel (COTOREP). Suivant leur état, une allocation compensatrice pour tierce personne peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, ce qui peut être le cas pour le syndrome de Williams, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est également sous le contrôle de la CDES ou de la COTOREP selon l'âge de la personne concernée.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Pr Brigitte Gilbert-Dussardier

Service de génétique médicale affilié au Centre Labellisé pour les Anomalies de Developpement d'origine Génétique de l'Ouest (CL-ADEGO), CHU de Poitiers

Dr Christine Deruelle

Institut de Neurosciences Physiologiques et Cognitives de la Méditerranée, Marseille

Association Autour des Williams

autour des williams
www.autourdeswilliams.org

Association Française du Syndrome de Williams et Beuren

AFCG

Association Française des Conseillers en Génétique

WILLIAMS-FRANCE

Le syndrome SAPHO

Ostéomyélite multifocale chronique récidivante
Spondylarthrite hyperostosante pustulo-psoriasique

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome SAPHO. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome SAPHO ?

Le syndrome SAPHO désigne plusieurs affections chroniques qui peuvent toucher à la fois la peau, les os et les articulations. Le regroupement de ces affections sous un même syndrome a été proposé en 1987 par le professeur Kahn et la Société Française de Rhumatologie. Les initiales formant le mot SAPHO correspondent aux principales manifestations observées au cours du syndrome : la Synovite, l' Acné, la Pustulose palmo-plantaire, l'Hyperostose et l' Ostéite.

- La synovite désigne l'inflammation de l'enveloppe qui entoure les articulations (appelée synoviale) et se manifeste par une articulation enflée, douloureuse et raide.

- L'acné est une affection de la glande sébacée des poils (glande de la peau qui sécrète le sébum, une substance grasse), qui se bouche et forme des boutons, surtout sur le visage et dans le dos.

- La pustulose est une maladie inflammatoire de la peau qui se caractérise par des pustules (petites cloques remplies de pus) apparaissant sur la plante des pieds ou la paume des mains, qui sèchent et entraînent ensuite une desquamation de la peau.

- L'hyperostose correspond à la croissance excessive d'un ou plusieurs os (avec épaississement puis déformation éventuelle)

- L'ostéite est une atteinte inflammatoire de l'os qui se traduit par des douleurs souvent continuelles.

Les personnes atteintes du syndrome SAPHO ne présentent pas forcément toutes ces manifestations en même temps, ni successivement, quasiment toutes les combinaisons de symptômes sont possibles.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

On ne sait pas exactement combien de personnes sont atteintes du syndrome SAPHO car de nombreux cas restent méconnus, en raison de la relative « nouveauté » de la description du syndrome et de la diversité des manifestations cliniques. On pense que ce syndrome n'affecte pas plus d'une personne sur 10 000.

Qui peut en être atteint ?

Le syndrome SAPHO est une affection qui touche autant les femmes que les hommes, et surtout l'adulte jeune (entre 30 et 50 ans). Cependant, l'atteinte peut survenir dès la petite enfance (souvent une ostéite), et jusqu'à 60 ans.

Est-il présent partout dans le monde ?

Le syndrome SAPHO a surtout été observé au Japon et en Europe occidentale (notamment dans les pays scandinaves), mais il semble pouvoir toucher toutes les populations et toutes les ethnies.

A quoi est-il dû ?

Les causes du syndrome SAPHO sont encore inconnues. Compte tenu des formes d'expressions très variables de ce syndrome, il y a très certainement plusieurs facteurs qui entrent en jeu dans le déclenchement de la maladie : une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, une infection, un mauvais fonctionnement des défenses immunitaires…

Toutes ces hypothèses sont évaluées par les chercheurs. Certaines études suggèrent que les manifestations du syndrome SAPHO font intervenir un mécanisme auto-immun. Cela signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments « extérieurs » (bactéries, virus…), se retournent contre les propres composants de l'organisme et « attaquent » notamment la peau, les os et les articulations. Dans le cas du syndrome SAPHO, il est probable que cette réaction auto-immune soit déclenchée soit par une infection microbienne à laquelle l'organisme réagirait de façon inappropriée, soit par des bactéries « mimant » les cellules de l'organisme (les anticorps confondent alors les « intrus » et les cellules du corps).

Est-il contagieux ?

Non, le syndrome SAPHO n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations du syndrome SAPHO sont multiples et variées : elles combinent des symptômes osseux, articulaires et cutanés. Les personnes atteintes éprouvent généralement de fortes douleurs et une raideur dans les os et les articulations (souvent dans le secteur du sternum, au milieu du thorax, et des clavicules. Voir figure 1), un mal de dos et une grande fatigue, avec ou sans problèmes de peau.

- **Atteinte osseuse et articulaire**

L'atteinte osseuse correspond à l'ostéite (« O » de SAPHO), et se complique souvent d'hyperostose (« H »). Elle se manifeste par des douleurs plus ou moins intenses. Dans le syndrome SAPHO, cette inflammation de certains os (ostéite) survient sans raison apparente (notamment infectieuse). Parallèlement à cette inflammation, le tissu osseux se développe

anormalement (hyperostose) : ce développement excessif (hypertrophie) des os peut être suivi de l'apparition de déformations visibles et palpables.

Le plus souvent, la partie du squelette concernée par cette atteinte osseuse est l'avant du thorax, et principalement la partie interne des clavicules et le sternum (voir fig. 1). La colonne vertébrale et le bassin sont eux aussi fréquemment atteints. Les os longs (jambes et bras) sont moins souvent concernés, sauf chez l'enfant.

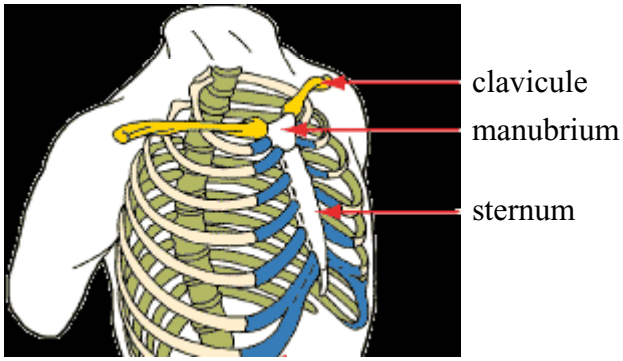


Figure 1 : Les clavicules et le sternum sont souvent atteints en cas de syndrome SAPHO. http://www-afs.ujf-grenoble.fr/5spon.htm

La mâchoire inférieure (ou mandibule) peut être atteinte, parfois sans autre symptôme, ce qui peut compliquer le diagnostic.

Chez certaines personnes, le développement du tissu osseux est tel que deux os peuvent finir par se souder (par exemple la clavicule avec la première côte). Ces « fusions » ou soudures osseuses (synostoses) sont particulièrement douloureuses et gênent bien évidemment les mouvements.

Une atteinte articulaire peut accompagner les lésions osseuses. Elle correspond à la synovite (« S » de SAPHO), c'est-à-dire à l'inflammation de la membrane tapissant l'intérieur des articulations. C'est une forme d'arthrite, se traduisant par une rougeur, une douleur, un gonflement et un échauffement des articulations à proximité des os atteints (articulations du bassin, du sternum et des clavicules surtout).

- **Atteinte cutanée**

L'atteinte cutanée survient le plus souvent un à deux ans avant l'atteinte osseuse. Mais il n'y a pas de règle : ce délai peut excéder 20 ans, et dans certains cas, les lésions cutanées apparaissent en même temps ou après les manifestations ostéo-articulaires. Il peut aussi n'y avoir jamais aucun symptôme cutané.

Les maladies de la peau généralement associées au syndrome SAPHO sont l'acné (« A ») et la pustulose palmo-plantaire (« P » de SAPHO).

L'acné est généralement sévère et s'installe sur une longue période. Elle atteint la peau en profondeur en formant des abcès sur une zone étendue (visage et haut du dos surtout).

La pustulose touche la paume des mains et la plante des pieds (palmo-plantaire), et se caractérise par la présence de pustules (cloques contenant un liquide purulent) qui se dessèchent puis desquament.

D'autres maladies de la peau apparentées à la pustulose et à l'acné peuvent se déclarer dans le cadre du syndrome SAPHO, comme par exemple le psoriasis (vulgaire ou pustuleux) ou

l'hidrosadénite suppurée (ou maladie de Verneuil).

- **Autres manifestations**

Des symptômes autres que cutanés ou osseux sont parfois liés au syndrome SAPHO. Plus particulièrement, il semblerait qu'une proportion non négligeable de patients souffre de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique (se traduisant toutes deux par des douleurs abdominales, une diarrhée, des fissures ou abcès dans la région anale) ainsi que la maladie cœliaque (intolérance au gluten contenu dans certaines céréales, se manifestant entre autres par des troubles intestinaux).

Comment expliquer les symptômes ?

Ne connaissant pas les causes de la maladie, il est difficile d'en expliquer les symptômes, même si des hypothèses existent, notamment au sujet des douleurs osseuses et articulaires. L'inflammation est la réaction naturelle de l'organisme à une aggression mais on ne sait pas encore précisément pourquoi elle se déclenche lors du syndrome SAPHO. Une des hypothèses correspond à une probable suractivité de certaines protéines jouant un rôle dans la réponse immunitaire et le processus d'inflammation, appelées cytokines. C'est en particulier une protéine appelée TNF ou *tumor necrosing factor* qui a été impliquée. En effet, un excès de cette protéine a été mis en évidence au niveau des lésions osseuses chez quelques patients atteints du syndrome SAPHO.

Quelle est son évolution ?

Le syndrome SAPHO est une maladie chronique, c'est-à-dire durable dans le temps, avec des périodes de crise et des accalmies, les épisodes récurrents de douleur se produisant parfois sur plusieurs années. Heureusement, le syndrome n'évolue jamais vers des lésions cancéreuses ou des infections. Très rarement, certaines complications apparaissent, comme une inflammation de l'œil (uvéite) ou de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), ou une maladie cœliaque.

C'est une affection qui a plutôt un bon pronostic, les atteintes osseuses et articulaires n'étant habituellement pas trop sévères. Chez certaines personnes, les symptômes peuvent même disparaître de façon spontanée, mais il est impossible de prédire chez une personne atteinte quelle sera l'évolution de sa maladie.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome SAPHO ?

Le diagnostic du syndrome SAPHO est souvent difficile, d'autant plus que les symptômes varient beaucoup d'une personne à l'autre, et qu'ils n'apparaissent pas tous en même temps.

Les médecins ont défini deux situations qui suffisent à diagnostiquer un syndrome SAPHO :

- le cas d'une inflammation osseuse stérile (qui n'est pas provoquée par des bactéries) atteignant le thorax, la colonne vertébrale ou le bassin, avec ou sans lésions cutanées

- le cas d'une atteinte articulaire associée à une maladie de la peau (acné sévère, psoriasis ou pustulose palmo-plantaire...)

Cependant, ces critères n'étant pas spécifiques du syndrome SAPHO, les médecins doivent éliminer une à une toutes les maladies ressemblantes avant de pouvoir conclure avec certitude.

Il est même possible que dans certains cas, le diagnostic définitif ne soit établi qu'au bout de plusieurs années d'évolution.

En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Il n'y a pas de test diagnostique spécifique du syndrome SAPHO. En fonction des situations, différents examens complémentaires peuvent s'avérer indispensables, et notamment l'imagerie osseuse et articulaire (scintigraphie osseuse, scanner, imagerie par résonance magnétique ou IRM) voire le prélèvement local d'une lésion osseuse pour analyse microscopique. La scintigraphie osseuse est une sorte de radiographie qui permet de localiser les lésions osseuses de façon précise (figure 2). Cette technique utilise un produit radioactif inoffensif que l'on injecte dans le sang, et qui va se fixer sur les zones osseuses anormales. Trois heures après l'injection du produit, le médecin peut prendre des clichés des os grâce à une caméra spéciale, et repérer les zones où l'os est très dense (en raison de l'hyperostose). L'examen n'est pas douloureux.

Le scanner (tomodensitométrie) et l'IRM peuvent également aider au diagnostic. Ces deux techniques permettent aussi de visualiser les anomalies des os, par rayons X (scanner) ou

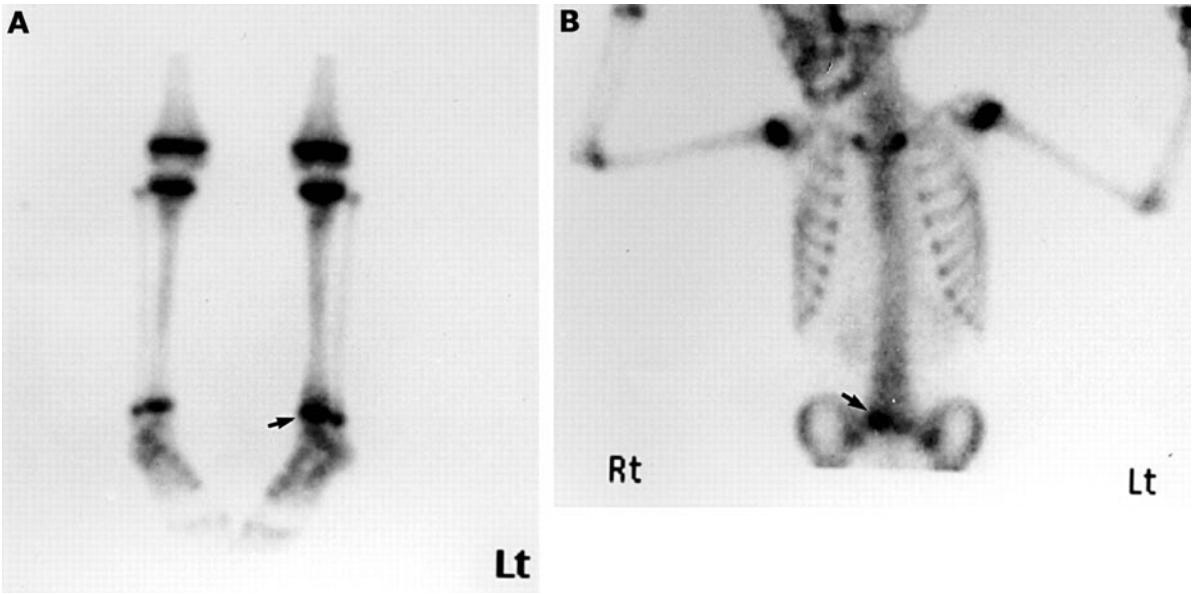


Fig.2 : Sur ces images de scintigraphie osseuse d'un patient atteint du SAPHO, on visualise bien les zones osseuses déformées et épaissies (plus foncées). (Annals of the rheumatic diseases, Septembre 2001, 60(9):828-31, reproduit avec l'autorisation de BMJ Publishing Group).

non (IRM).

Peut-on confondre ce syndrome avec d'autres affections ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le syndrome SAPHO peut être confondu avec une maladie infectieuse ou un cancer osseux, et les techniques décrites précédemment ne suffisent pas toujours à écarter ces hypothèses.

C'est pourquoi les médecins doivent souvent réaliser d'autres tests pour vérifier qu'il s'agit bien du syndrome SAPHO.

En effet, l'inflammation de l'os caractéristique du syndrome SAPHO peut ressembler à une infection osseuse causée par une bactérie, souvent le staphylocoque (ostéite infectieuse ou ostéomyélite). Dans le syndrome SAPHO, l'inflammation osseuse ou ostéite est dite « stérile », c'est-à-dire non infectieuse. Pour être sûr qu'il n'y pas de bactéries, le médecin peut être contraint de procéder à une biopsie osseuse (prélèvement d'un très petit fragment d'os).

Les zones d'hypertrophie osseuse du syndrome SAPHO peuvent être confondues avec des tumeurs, l'imagerie médicale (obtenue par scintigraphie, radiographie, IRM ou scanner) ne permettant pas forcément de faire la différence. Dans ce cas aussi, le médecin pourra être amené à réaliser une biopsie de l'os pour vérifier qu'il ne s'agit pas d'un cancer.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le syndrome SAPHO n'est pas transmis directement des parents aux enfants : il ne s'agit donc pas d'une maladie génétique à proprement parler. Cependant, des études en cours suggèrent que certains gènes pourraient prédisposer au syndrome SAPHO. Les personnes possédant ces gènes seraient plus susceptibles que les autres de développer le syndrome, sans qu'il s'agisse d'une fatalité.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement particulier pour le syndrome SAPHO, mais plusieurs médicaments permettent de limiter l'intensité des symptômes, et surtout de soulager les douleurs.

Le traitement de base repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (ne contenant pas de cortisone) comme le naproxène ou le kétoprofène. Leur efficacité est souvent insuffisante, ce qui explique que d'autres traitements leur soient généralement associés, comme la sulfasalazine ou le méthotrexate.

Enfin, un médicament de la classe des bisphosphonates (le pamidronate) a montré une action favorable non seulement sur les douleurs, mais aussi sur les lésions de pustulose.

Dans de rares cas, des corticoïdes (comme la prednisone) sont prescrits, généralement à faible dose et sur une courte durée, principalement pour lutter contre les douleurs osseuses et articulaires. Ils sont parfois proposés en injections intra-articulaires (infiltrations) pour mieux cibler les douleurs localisées, et donnent dans ce cas de bons résultats. Une administration par perfusion est également possible. Chez certains malades, une administration prolongée est nécessaire. Ces médicaments ont dans ce cas de nombreux effets secondaires.

Certains médecins ont proposé le recours à un traitement antibiotique prolongé (en particulier par azithromycine), en tenant compte de la possible implication initiale de bactéries à développement lent dans l'apparition du syndrome SAPHO. Les résultats se sont révélés variables, mais cette option thérapeutique mérite d'être prise en compte, surtout dans les

formes récentes de syndrome SAPHO.

Quant à l'acné et autres lésions cutanées, elles doivent être prises en charge par un dermatologue. L'acné est généralement assez sensible au traitement à base de rétinoïdes, qui provoque néanmoins des effets secondaires gênants (lèvres gercées, peau sèche, démangeaisons, saignements de nez, sensibilité au soleil). La doxycyline (antibiotique) peut aussi être efficace contre l'acné, et semble parfois soulager les douleurs ostéo-articulaires.

Dans certains cas de lésions cutanées sévères (psoriasis surtout) résistant aux autres traitements, des séances de puvathérapie peuvent être envisagées. Il s'agit d'une méthode utilisant les rayons ultra-violets en association avec la prise de comprimés de psoralènes, substances favorisant la pigmentation de la peau. Elle est assez efficace mais elle augmente le risque de cancer de la peau. Elle est donc rarement utilisée.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

En se fondant sur les essais thérapeutiques réalisés pour traiter d'autres rhumatismes inflammatoires (comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Still), de nouveaux médicaments ont été utilisés chez certains patients.

Ainsi, les biothérapies anti TNF-alpha (Etanercept ou Infliximab) ont déjà donné de bons résultats et peuvent être une alternative intéressante. Elles permettent de bloquer le TNF-alpha, molécule produite naturellement par l'organisme et directement impliquée dans l'inflammation chronique du syndrome SAPHO.

Dans certains cas, lorsque les crises sont vraiment trop douloureuses, les patients peuvent se voir proposer de la morphine pour les soulager temporairement.

Enfin, de manière générale, la kinésithérapie peut soulager les articulations en aidant à limiter les raideurs.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Faute d'études suffisantes, les performances des différents traitements sont mal connues, et varient beaucoup d'un patient à l'autre. Cependant, les AINS et le pamidronate en perfusion ressortent comme les produits les plus efficaces vis-à-vis des manifestations osseuses. Les médicaments agissant sur le système immunitaire, comme le méthotrexate ou plus récemment les biothérapies anti-TNF, sont à réserver aux formes résistantes et invalidantes. L'association de plusieurs traitements est souvent nécessaire, pour combattre sous plusieurs angles les manifestations distinctes du syndrome (cutanées, ostéo-articulaires, digestives...).

Quels sont les risques du traitement ?

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement bien tolérés mais ils peuvent entraîner des effets secondaires indésirables, et notamment des troubles gastro-intestinaux pouvant être sévères (gastrite, hémorragie digestive, ulcère). L'administration simultanée d'un médicament destiné à protéger l'estomac est donc souvent nécessaire. Lors des traitements prolongés, surtout chez des sujets à risque, une insuffisance rénale (mauvais fonctionnement des reins) peut survenir.

Les corticostéroïdes ont aussi un certain nombre d'effets secondaires (prise de poids, troubles cutanés, osseux, hormonaux, digestifs), mais ils sont habituellement prescrits sur une courte durée dans les cas de syndrome SAPHO.

Par ailleurs, certains médicaments ne doivent pas être pris en cas de grossesse parce qu'ils peuvent être nocifs pour le fœtus, en particulier les rétinoïdes.

Toutefois, il est important de noter que le médecin évalue précisément les besoins du malade pour adapter les médicaments et les doses à chaque cas et limiter au maximum les risques d'effets indésirables. De plus, la prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme.

Il est donc nécessaire de suivre les recommandations de son médecin (respecter les doses et le nombre de prises), et d'avoir confiance en ses choix.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Hormis la prise régulière du traitement, il n'y a pas de conséquences particulières si les médicaments sont bien tolérés.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Un soutien psychologique peut être souhaitable car le syndrome SAPHO a des retentissements importants sur la vie quotidienne (douleurs ostéo-articulaires, grande fatigue). La récurrence des crises et l'incertitude quant à l'évolution de la maladie peuvent naturellement générer des difficultés psychiques et relationnelles, ayant elles-mêmes un effet négatif. Par ailleurs, l'influence du psychisme sur le cours évolutif du syndrome SAPHO est un phénomène assez généralement reconnu, d'où l'importance d'une prise en charge adaptée.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?

Il n'y a pas de recommandation particulière, si ce n'est réduire ou interrompre sa consommation de tabac et éviter de prendre du poids (certains traitements faisant grossir), ce qui solliciterait inutilement les os et articulations des jambes.

Comment se faire suivre ?

Le syndrome SAPHO n'étant pas, pour l'essentiel, une maladie susceptible d'occasionner des complications graves, les consultations régulières chez le rhumatologue et le dermatologue sont suffisantes. Pour les décisions délicates (désir de grossesse, changement de traitement...), il est souhaitable de s'adresser à un spécialiste de cette pathologie.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il faut signaler le traitement en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, mais l'on peut certainement influer positivement sur son évolution, en la prenant en charge précocement et de façon appropriée.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

La vie quotidienne est perturbée en période de crise, les douleurs osseuses et articulaires pouvant être très invalidantes : elles peuvent réveiller la nuit, empêcher de se déplacer normalement ou de se servir d'un bras par exemple (raideurs, sensations d'être « coincé »).

Les manifestations cutanées peuvent aussi être très gênantes, notamment pour des raisons esthétiques. En effet, l'acné, la pustulose palmo-plantaire ou encore le psoriasis peuvent provoquer une gêne vis-à-vis des collègues ou des clients sur le lieu de travail notamment, et être source d'isolement socio-professionnel. Ces atteintes génèrent également un handicap fonctionnel certain : les lésions des mains peuvent être gênantes dans la vie de tous les jours (la peau « accroche » les vêtements, les produits d'entretien ou autres aggravent l'irritation, etc). Sous les pieds, les pustules peuvent être douloureuses et gêner la marche.

De plus, pour certains malades, il est difficile de conserver un emploi, d'une part en raison de la fatigue, et d'autre part parce que la maladie oblige parfois à s'absenter souvent (y compris pour pouvoir bénéficier du traitement).

Enfin, les répercussions sur la vie familiale peuvent être importantes, parce qu'il n'est pas toujours facile d'expliquer aux autres la maladie, et notamment le fait d'être en forme un jour et complètement « coincé » le lendemain (ou quelques heures plus tard)...

Si la douleur et les lésions osseuses empêchent certains malades de se déplacer ou de travailler normalement, pour beaucoup de personnes, la maladie est compatible avec un mode de vie quasi normal, et n'est pas handicapante à long terme. Par ailleurs, il n'existe aucune contre-indication théorique à la pratique d'un sport si l'état physique le permet, mais il est recommandé d'en discuter avec son médecin.

Le syndrome SAPHO n'empêche pas d'avoir des enfants. Tout projet de grossesse doit néanmoins être évoqué avec son médecin, afin d'éviter les conséquences néfastes de certains médicaments sur le fœtus.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche sur le syndrome SAPHO s'oriente d'une part vers une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie, et d'autre part vers de nouvelles solutions thérapeutiques plus ciblées et plus efficaces.

En particulier, des recherches sont actuellement menées pour déterminer si le syndrome SAPHO est lié ou non à un terrain génétique de vulnérabilité. Un certain nombre de similitudes a été observé entre le syndrome SAPHO et d'autres affections rhumatismales intégrées dans un groupe plus vaste de maladies, appelées spondylarthropathies inflammatoires. Ceci a donné lieu à une réflexion commune, faisant envisager ces différents rhumatismes comme des pathologies « réac-

tionnelles » résultant de l'intrusion initiale d'un agent infectieux « opportuniste », ayant secondairement suscité, surtout pour des raisons génétiques, une réponse persistante et inappropriée du système immunitaire.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées au syndrome SAPHO. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Gilles Hayem
Service de rhumatologie
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Association pour l' Information et la Recherche sur le Syndrome Sa.p.h.o

AIRSS Sapho

Femmes 47,XXX

Syndrome triplo X
Trisomie X

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur les femmes 47,XXX. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le syndrome triplo X ?

Le syndrome triplo X correspond à la présence chez des personnes de sexe féminin d'un chromosome X supplémentaire.

Ce syndrome est également appelé trisomie X puisque ces femmes ont trois chromosomes X au lieu de deux. En raison des connotations négatives parfois attachées au terme de trisomie X ou du risque de confusion avec la trisomie 21, on préfère utiliser le terme de formule 47,XXX ou triplo X. Il s'agit plus d'une particularité chromosomique que d'une anomalie chromosomique. Ce n'est pas une maladie et les manifestations cliniques sont habituellement assez discrètes. Ce syndrome peut d'ailleurs passer inaperçu.

Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Cette particularité génétique est retrouvée chez environ une femme sur 1000, quelle que soit son origine géographique. Ce syndrome est, de ce fait, relativement fréquent.

Quand le découvre-t-on ?

Le chromosome X supplémentaire est présent dès la conception de l'enfant, mais le diagnostic est porté à un âge très variable.

Actuellement, il est fait assez souvent avant la naissance lorsqu'un examen des chromosomes (caryotype) est réalisé à la recherche d'une autre anomalie chromosomique comme la trisomie 21, en raison de l'âge maternel ou d'une anomalie des marqueurs de risque de trisomie 21 dans le sang. Le diagnostic peut aussi être possé plus tard, à tout âge, lorsqu'un caryotype est demandé pour d'autres raisons.

A l'inverse, ce diagnostic peut ne jamais être fait et un certain nombre de femmes 47,XXX ignorent qu'elles sont porteuses de cette particularité.

A quoi est-il dû ?

Habituellement, les femmes ont 46 chromosomes dont deux chromosomes sexuels X. Leur formule chromosomique s'écrit 46,XX.

Dans le syndrome triplo X, les femmes ont un chromosome X supplémentaire et la formule s'écrit 47,XXX. Ce chromosome X supplémentaire est habituellement présent dans toutes les cellules de l'organisme. Cependant dans certains cas, plus rares, seules certaines cellules ont trois chromosomes X : on parle alors de mosaïque et les manifestations cliniques sont encore plus discrètes.

Le syndrome triplo X est de survenue accidentelle. L'anomalie survient lors de la formation cellulaire des cellules sexuelles des parents, les ovocytes et les spermatozoïdes. Les deux chromosomes XX ne se séparent pas (non disjonction) comme ils devraient le faire afin que chaque cellule fille ait un seul chromosome X. Le plus souvent, c'est l'ovocyte à deux chromosomes X qui, avec le spermatozoïde à un chromosome X, va être à l'origine d'une fille avec trois chromosomes X. Plus rarement, un spermatozoïde à deux chromosomes X avec un ovocyte à un chromosome X peut aussi être à l'origine d'une fille avec trois chromosomes X. Ce phénomène de non-disjonction est favorisé par l'âge maternel et de ce fait, l'âge maternel avancé est un facteur de risque.

Est-il contagieux ?

Non, les anomalies chromosomiques ne sont pas contagieuses.

Quelles en sont les manifestations ?

Les petites filles et les femmes 47,XXX sont d'aspect tout à fait normal. On note, tout au plus, une taille un peu plus grande que celle des frères et sœurs. Ceci n'est toutefois pas obligatoire et la taille, lorsqu'elle est augmentée, reste cependant modérée. La puberté et la ménopause se déroulent normalement et les femmes 47,XXX peuvent avoir des enfants sans problème particulier.

Les petites filles et les femmes 47,XXX n'ont pas de déficience intellectuelle. Le QI est habituellement dans la moyenne. Cependant, le langage peut parfois être un peu plus long à se mettre en place.

La scolarité est normale même si elles ont un peu plus souvent des difficultés d'apprentissage concernant plus spécialement la lecture et les capacités d'abstraction. Cependant, des mesures de soutien scolaire classique, comme celles dont peut bénéficier tout autre enfant, remédient le plus souvent à ces difficultés.

Sur le plan psychologique, on peut parfois noter une certaine immaturité, un manque de confiance en soi et une timidité. Ces petites filles peuvent avoir tendance à s'isoler des autres.

Enfin, assez rarement, les performances motrices peuvent être diminuées, ce qui se traduit par un léger retard d'acquisition de la marche et une certaine maladresse. Une prise en charge en psychomotricité permet d'y remédier comme pour tout enfant qui présenterait ce type de problème.

Quelle est son évolution ?

Le syndrome triplo X n'est pas une maladie. Les femmes 47,XXX mènent une vie normale,

ont des enfants et un métier même si certaines réussissent mieux dans les métiers manuels qu'intellectuels.

Ainsi, l'évolution est normale, grâce à une prise en charge précoce du retard de langage quand il est présent et des difficultés d'apprentissage. Un environnement familial stimulant et attentif est très important.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du syndrome triplo X ?

Le diagnostic repose sur l'examen standard des chromosomes (caryotype) qui met en évidence la présence d'un chromosome X surnuméraire.

Ce diagnostic est souvent fait de façon fortuite notamment pendant la période prénatale, à l'occasion d'un caryotype sur liquide amniotique, demandé pour la recherche d'une trisomie 21 chez une femme de plus de 38 ans ou ayant des marqueurs sériques anormaux (test sanguin de dépistage de la trisomie 21).

Chez la petite fille plus âgée, le caryotype peut être demandé devant des difficultés d'apprentissage qui persistent.

Le diagnostique peut aussi être fait plus tard, sur un caryotype demandé pour d'autres raisons.

Enfin, le diagnostic n'est probablement jamais fait dans un très grand nombre de cas, car les manifestations cliniques ne sont pas assez importantes pour susciter la demande d'un caryotype.

Peut-on confondre ce syndrome avec d'autres ? Lesquels ? Comment faire la différence ?

On ne confond habituellement ce syndrome avec aucun autre car le caryotype permet de faire le diagnostic.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Les femmes 47,XXX peuvent théoriquement transmettre une fois sur deux à leurs enfants un chromosome X supplémentaire.

En fait, en pratique, on constate que la grande majorité des nouveau-nés dont la mère est porteuse d'un syndrome triplo X ont un caryotype normal.

Lorsqu'une jeune femme triplo X commence à s'interroger sur son avenir reproductif, elle doit aller consulter un médecin généticien pour une évaluation de son risque exact.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, un diagnostic prénatal est réalisable par caryotype sur des cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide amniotique dans lequel baigne le foetus) à 16 semaines absence de régles (aménorrhée). La découverte d'un syndrome triplo X pendant la

grossesse est habituellement fortuite, l'amniocentèse étant faite pour rechercher une autre anomalie chromosomique comme une trisomie 21.

La découverte de cette particularité est bien souvent une surprise car les parents ont rarement été prévenus de la possibilité de découvrir par le caryotype foetal d'autres anomalies, que la trisomie 21.

Cette découverte est angoissante pour les parents car si le pronostic de cette particularité chromosomique est habituellement bon, les informations données, notamment sur les capacités intellectuelles de l'enfant, ne sont pas toujours très précises.

Ainsi, beaucoup d'informations anciennes sont alarmantes car, avant la pratique régulière du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques, un diagnostic n'était porté que chez les femmes triplo X ayant des troubles du comportement ou des difficultés intellectuelles ; toutes les autres, les plus nombreuses, qui n'avaient que peu ou pas de symptômes n'avaient pas de diagnostic. Par conséquent, seuls les cas les plus sévères étaient diagnostiqués donnant une vision du syndrome beaucoup plus pessimiste qu'aujourd'hui.

Il est donc recommandé, lorsqu'un tel diagnostic est fait, de rencontrer le plus rapidement possible un médecin généticien clinicien afin d'obtenir les renseignements les plus exacts possibles.

En revanche, le diagnostic prénatal de ce syndrome, bien que très perturbant pour les parents, a l'avantage de leur permettre d'être informés avant la naissance et ainsi d'être plus attentifs : si quelques difficultés surviennent, ils pourront alors mettre en place les mesures nécessaires permettant à ces petites filles de se développer normalement.

Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Le syndrome triplo X étant de survenue accidentelle, il n'y a, a priori, pas de risque pour les autres membres de la famille.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour ce syndrome ?

Il n'existe pas de traitement spécifique dans le sens où il est impossible d'enlever le chromosome X surnuméraire.

Quelles sont les autres modalités de traitement de ce syndrome ?

Une certaine vigilance de la part des parents et du pédiatre traitant permet de mettre en évidence précocement d'éventuelles difficultés et d'y remédier le plus vite possible le cas échéant. Ainsi, si les problèmes ci-après surviennent, les prises en charge paramédicales suivantes seront mises en place :

- un retard moteur ou une mauvaise coordination des mouvements peuvent être améliorés par la kinésithérapie et la psychomotricité, ou plus tard par la pratique de la gymnastique ou de la natation.
- si le développement du langage est un peu retardé, il faut recourir à l'orthophonie.
- les difficultés scolaires nécessitent la mise en place d'un soutien scolaire comme pour

tout enfant rencontrant de tels problèmes.

Avec un soutien de bonne qualité, il est rare que ces difficultés, y compris sur le plan scolaire, soient graves.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique est nécessaire uniquement en cas de difficultés psychologiques, ce qui est assez rare lorsque le milieu est stimulant et chaleureux.

Cependant, il peut être utile pour les parents lors de l'annonce du diagnostic, période toujours difficile et délicate pour accepter ce résultat et intégrer l'absence de gravité, plus particulièrement en cours de grossesse.

Si par la suite, le père ou la mère a toujours des difficultés vis-à-vis de la découverte de ce syndrome, un soutien psychologique sur une période plus longue peut être nécessaire pour l'aider à franchir cette étape.

Comment faire suivre son enfant ?

Aucun suivi spécifique n'est nécessaire.

On peut juste recommander une consultation auprès d'un médecin généticien au moment du diagnostic afin d'avoir des renseignements sur l'évolution et l'origine du syndrome.

Ensuite, un suivi régulier de la petite fille par un pédiatre, comme pour tout enfant, est suffisant.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences du syndrome sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Les conséquences du syndrome triplo X sur la vie scolaire, sociale et professionnelle ont été évoquées plus haut.

Pour celles qui rencontreraient quelques difficultés, elles sont minimes lorsqu'une prise en charge correcte a été mise en place. Pour rappel, les petites filles 47,XXX suivent une scolarité en milieu normal avec un soutien scolaire seulement si c'est nécessaire. Les femmes triplo X ont une vie sociale et ont des enfants normaux.

Pour ces raisons, il n'est pas nécessaire de révéler l'existence de ce syndrome à l'école, sur le carnet de santé, tout comme aux autres membres de la famille. En effet, par méconnaissance du sujet, l'enfant pourrait être « étiquetté » à tort, rejeté ou surprotégé et cela pourrait créer des différences là où il n'y en a pas. De plus, si d'autres personnes le savent, un tiers extérieur pourrait l'apprendre à l'enfant, alors que cette information doit lui être transmise par ses parents ou un généticien.

Comment entrer en relation avec d'autres personnes atteintes de la même maladie ?

Contactez **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou consultez **Orphanet** (www.orphanet.fr)

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Nicole Philip

Centre de référence des anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique
Hôpital des enfants de la Timone, Marseille

Association Française des Conseillers en Génétique

Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

Le vitiligo

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le vitiligo. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le vitiligo ?

Le vitiligo est une maladie de la peau caractérisée par l'apparition de taches blanches et dépigmentées, augmentant en surface et en nombre avec le temps. Le mot « vitiligo » proviendrait du latin *vitiligo* qui signifie «tache blanche».

Combien de personnes sont atteintes du vitiligo ?

Le vitiligo touche 1 personne sur 50 à 100 de la population mondiale avec 10 à 30 % de formes familiales. Ce n'est donc pas une maladie rare.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Touchant aussi bien l'homme que la femme, il peut apparaître à tout âge mais dans plus de la moitié des cas il débute entre 10 et 20 ans. Il est fréquent dans l'enfance et plus rare chez le sujet âgé. Le vitiligo touche toutes les populations, sans distinction de couleur de peau. L'apparition à l'occasion de traumatismes psychoaffectifs ou physiques est souvent mentionnée. Les personnes qui présentent une maladie autoimmune (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète de type 1...) ont un risque plus élevé que les autres de développer la maladie.

A quoi est dû le vitiligo ?

Le vitiligo résulte d'une disparition progressive des cellules responsables de la pigmentation de la peau (les mélanocytes). La cause de cette disparition est encore mal connue.

Le vitiligo est-il contagieux ?

Le vitiligo n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

La lésion élémentaire du vitiligo est une tache dépigmentée d'une couleur blanc-ivoire. Sa forme et sa taille sont variables. Sa bordure, habituellement convexe, peut être de la couleur de la peau environnante, plus foncée (hyperpigmentée) ou encore rougeâtre. Elle peut aussi avoir un certain relief.

Les lésions peuvent siéger à n'importe quel endroit sur la peau mais il existe des zones de prédilection particulièrement fréquentes : dos des mains, pieds, coudes et genoux, organes génitaux, autour des orifices naturels, sous les aisselles, plis de l'aine et ombilic (zones de friction).

L'apparition du vitiligo sur une zone cutanée soumise à des microtraumatismes répétés (égratignures, frictions répétées, compressions continues...) s'appelle «phénomène de Koebner». Il est habituel dans le vitiligo.

Les zones dépigmentées sont très sensibles au soleil (photosensibles) et pour une exposition relativement modérée, on peut observer des rougeurs et des démangeaisons.

L'extension des lésions est imprévisible. Ces dernières peuvent confluer pour induire une dépigmentation généralisée appelée *vitiligo universalis* (voir plus bas).

D'une manière exceptionnelle, on a décrit des vitiligos trichromes (trois teintes) et même quadrichromes et pentachromes, développés sur une peau mate. L'alternance de zones de dépigmentation cutanée et de poils de couleur normale peut créer le vitiligo moucheté. Il peut aussi être ponctué : il consiste alors en une multitude de macules arrondies en confettis.

Selon la localisation et l'extension des lésions, il existe plusieurs formes de vitiligo. On distingue les formes localisées et les formes généralisées.

- Les **formes localisées** sont : le vitiligo focal, le vitiligo segmentaire et le vitiligo muqueux.

Le *vitiligo focal* ne touche qu'une petite surface de la peau.

Le *vitiligo segmentaire* est une dépigmentation unilatérale qui correspond grossièrement à un territoire d'innervation. Le territoire de peau innervé par un nerf donné s'appelle dermatome. Le vitiligo segmentaire affecte un ou plusieurs dermatomes. Le visage est le plus fréquemment atteint (dans près de la moitié des cas il s'agit du territoire du nerf trijumeau) mais le vitiligo segmentaire peut se voir sur n'importe quelle partie du corps où il demeure unilatéral. Ce type de vitiligo se distingue des autres formes cliniques par un âge de début plus précoce, une extension parfois rapide des lésions à tout le dermatome (en une année environ) puis un arrêt de la propagation. Il n'est pas aggravé par les microtraumatismes locaux et s'accompagne rarement d'un halonævus (halo dépigmenté entourant un grain de beauté) ou d'affections autoimmunes. Ces constatations suggèrent que cette forme clinique de vitiligo a un mécanisme distinct de celui des autres formes.

Le *vitiligo muqueux* ne touche que les muqueuses (lèvres, organes génitaux...).

- Dans les **formes généralisées** sont inclues le vitiligo vulgaire et le vitiligo universalis.

Le *vitiligo vulgaire* également appelé vitiligo bilatéral est la forme la plus fréquente de vitiligo (près de 90 % des cas). Les plaques sont dispersées et souvent bilatérales et symétriques. Il apparaît de façon préférentielle au niveau du visage, des mains et des pieds.

L'extension devient imprévisible, en poussées le plus souvent. Les microtraumatismes semblent contribuer à l'expression clinique de cette forme généralisée. Les cellules pigmentaires de l'œil et de l'oreille (avec diminution de l'audition sur certaines fréquences) peuvent être atteintes respectivement dans 40 et 16 % des cas. Trois stades évolutifs sont décrits pour ce type. Au stade 1 les taches sont peu pigmentées avec persistance de quelques mélanocytes au niveau de l'épiderme ; au stade 2 les taches sont totalement décolorées avec poils noirs (disparition des mélanocytes épidermiques, mais persistance des mélanocytes folliculaires) ; au stade 3 les taches sont totalement dépigmentées avec poils blancs (disparition totale des mélanocytes).

Dans le *vitiligo universalis*, la quasi-totalité du corps est touchée.

Le vitiligo peut être associé à des maladies autoimmunes parmi lesquelles certaines maladies de la thyroïde (insuffisance thyroïdienne, maladie de Basedow et thyroïdite de Hashimoto). Le vitiligo est fréquent chez les personnes atteintes de plusieurs maladies endocriniennes concomitantes. Il s'associe également à la maladie d'Addison avec hyposécrétion des hormones glucocorticoïdes, l'anémie de Biermer, le lupus érythémateux, ou les maladies intestinales inflammatoires. Il peut également se rencontrer dans certains syndromes : le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada qui associe vitiligo, dépigmentation des cils et/ou des sourcils (poliose), pelade, uvéoméningite (atteinte d'une des membranes de l'œil et des méninges) aseptique et atteinte auditive ; le syndrome d'Alezzandrini qui associe un vitiligo facial (avec atteinte des cils et sourcils) à une surdité et une dégénérescence rétinienne héréditaire liée à l'existence de cellules pigmentaires au niveau de la rétine (rétinite pigmentaire) ; une candidose cutanée de la peau et des muqueuses avec ophtalmie sympathique (uvéite autoimmune).

Comment expliquer les symptômes ?

La couleur de la peau dépend en partie de la production de mélanine par les mélanocytes et de sa distribution dans les cellules épidermiques. Ces pigments mélaniques servent à protéger l'épiderme et les couches profondes de la peau des agressions externes, en particulier de l'action des rayons ultraviolets. La mélanine est synthétisée par les mélanocytes, cellules situées dans la couche la plus profonde de l'épiderme. La qualité de la mélanine ainsi que sa quantité sont déterminants pour la couleur de la peau. La disparition progressive des mélanocytes des réservoirs de la peau (épidermiques) et des follicules pileux (folliculaires) est à l'origine de la décoloration de la peau. Plusieurs théories existent pour expliquer cette disparition mélanocytaire :

L'origine autoimmune est la plus acceptée, mais ce n'est qu'une hypothèse. Proposée depuis longtemps du fait de l'association fréquente du vitiligo à d'autres maladies autoimmunes, elle a reçu des arguments solides après des essais cliniques d'immunothérapie et des études histologiques. En général, dans les maladies autoimmunes le système défensif s'attaque à des cellules de l'organisme lui-même comme si elles lui étaient étrangères. L'auto-immunité est vraisemblablement en cause dans certains vitiligos extensifs mais pas dans tous les vitiligos.

La tendance actuelle (théorie convergente) est que cette disparition mélanocytaire pourrait être due à des causes variables d'une personne à l'autre. L'accumulation de neuromédiateurs ou leur libération massive lors d'un stress psycho-affectif pourraient favoriser la disparition de mélanocytes (théorie nerveuse). De même, l'accumulation de radicaux libres pourrait être nocive pour les mélanocytes (théorie toxique). Il en est de même des anticorps circulants qui existent au cours des maladies autoimmunes (théorie autoimmune). Il existerait

au départ une fragilité mélanocytaire d'origine génétique insuffisante pour que le vitiligo apparaisse. La survenue au cours de la vie de stress psycho-affectif, d'affection autoimmune, d'accumulation de radicaux libres jouerait un rôle de facteur déclenchant pour le vitiligo. Les microtraumatismes exercés sur la peau joueraient un rôle révélateur.

Quelle est l'évolution du vitiligo ?

Mis à part le préjudice esthétique qui peut être majeur, le vitiligo n'a pas de retentissement organique à long terme en dehors des cas où il est associé à d'autres maladies autoimmunes qui évoluent pour leur propre compte. De ce fait, autonomie et pronostic vital ne sont pas compromis par le vitiligo.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic du vitiligo ?

Le diagnostic du vitiligo est clinique, c'est-à-dire établi après un examen minutieux. Il n'existe aucun critère biologique spécifique. L'examen en lumière de Wood permet de mieux observer les taches de vitiligo mais surtout d'apprécier si le déficit mélanocytaire est partiel ou total. Parfois le recours à une biopsie cutanée est utile pour le différencier d'autres lésions associées à une anomalie de la coloration de la peau. Elle montre alors une absence de pigment mélanique et de mélanocytes dans la peau lésionnelle. Dans la plupart des cas, cette biopsie n'est pas nécessaire.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le vitiligo doit être distingué des autres dépigmentations acquises telles que le psoriasis, l'eczéma, le lupus discoïde, la sclérodermie et certaines formes de lèpre. L'examen du dermatologue, l'examen en lumière de Wood permet de faire le diagnostic dans la majorité des cas.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Dans la majorité des cas, le vitiligo survient de façon tout à fait isolée et n'a pas été transmis par un des parents. Toutefois, dans près de 30% des cas le vitiligo survient dans une famille où une autre personne est également atteinte. Le phénomène de dépigmentation en lui-même ne semble pas être une maladie héréditaire, mais la prédisposition à développer un vitiligo face à certains facteurs de l'environnement serait transmissible dans toutes les formes de vitiligo. Cette susceptibilité génétique compterait pour 50% dans le développement de la maladie.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement qui guérisse définitivement du vitiligo. Le maquillage est parfois suffisant lorsque le vitiligo est peu étendu. Dans le cas contraire, le rôle des mesures thérapeutiques est de stimuler la prolifération des mélanocytes encore présents au niveau des réservoirs épidermiques. Ces traitements ne seront envisagés que s'il existe une demande.

Quelles sont les différentes options thérapeutiques ? Quels en sont les bénéfices et les risques ?

Différentes méthodes de traitement existent dont le principal résultat attendu est la recoloration des plaques de dépigmentation soit en stimulant la prolifération des mélanocytes encore en place (photothérapie, traitements locaux) soit en apportant des mélanocytes prélevés sur une zone saine (greffe mélanocytaire).

- La *photothérapie UVB* (rayons ultra violets de type B) sélective tend de plus en plus à être le premier traitement proposé pour le vitiligo généralisé. Elle stimule les mélanocytes uniquement par action des UVB de spectre étroit. A raison de 2 à 3 séances par semaine au début, la dose est progressivement augmentée de 10-20% par séance et ne doit pas dépasser le total de 300 séances de traitement. Dans le traitement du vitiligo segmentaire ou peu étendu, cette photothérapie tend à «cibler» les zones atteintes en préservant la peau saine.

Les résultats du traitement par UVB sont très variables. La re-pigmentation est toujours partielle et parfois transitoire. Certains patients n'y répondent pas du tout. Le type de réponse ne dépend ni de l'âge ni du type de vitiligo ni des doses utilisées.

Le laser excimer est également utilisé et agit selon le même principe. Il donne des résultats similaires mais sur des lésions bien circonscrites. Son avantage réside dans le délai de réponse qui demeure le plus court par rapport aux autres méthodes, mais c'est un traitement coûteux.

- La *photochimiothérapie orale* ou puvathérapie associe des psoralènes, substances qui stimulent la formation de mélanine sous l'action de la lumière, et les rayons ultra violets de type A (les UVA). Elle est de moins en moins utilisée en raison de ses nombreux effets secondaires.

L'action de la lumière UVA se traduit par un brunissement de la peau. L'importance du brunissement est variable selon les individus. Cet effet est d'autant plus important que la concentration de psoralènes dans les cellules de l'épiderme est élevée. Cette concentration est à son maximum en moyenne deux à quatre heures après la prise de psoralènes par voie orale et persiste environ huit heures. Les produits les plus utilisés sont le Méthoxalène ou 8-méthoxypsoralène et le 5-Méthoxypsolarène ou Bergaptène. Plus de 100 séances sont souvent nécessaires pour induire une rougeur de la peau (érythème) indolore souhaité qui précède la repigmentation.

-La *photochimiothérapie locale* utilise les psoralènes directement sur la peau et le soleil. Elle est de moins en moins utilisée car elle s'accompagne constamment d'incidents ou d'accidents phototoxiques (dus à la lumière) et parfois d'aggravation du vitiligo.

L'héliothérapie (utilisation du rayonnement solaire) a été utilisé pour la première fois par

les égyptiens il y a 6000 ans. Elle peut être utilisée avec succès sur des vitiligos avec un déficit mélanocytaire incomplet. Le protocole des expositions courtes sera défini par le dermatologue.

Les principaux risques de la puvathérapie sont représentés par les brûlures de la zone traitée en cas d'exposition prolongée au soleil. Le port de lunettes est impératif pour éviter les atteintes oculaires et la cataracte qui reste exceptionnelle. Rougeurs, nausées, lentigines (communément appelées taches brunes) et démangeaisons peuvent également se voir. Au cours de la photothérapie effectuée sous surveillance d'un dermatologue, le risque de cancérisation est exceptionnel.

D'autres agents photosensibilisants tels qu'une substance extraite d'un fruit méditerranéen appelé Khella, la khelline, substance photosensibilisante chimiquement proche du psoralène, et la phénylalanine (acide aminé composant des protéines) donnent des résultats comparables mais ne sont pas encore d'utilisation courante. La vitamine D, ou son dérivé, le calcipotriol, potentialiserait l'effet de la photochimiothérapie mais les différentes études ont donné lieu à des résultats contradictoires.

- Les *dermocorticoïdes* et les *immunosuppresseurs* en application locale sont indiqués essentiellement dans les vitiligos peu étendus. Ils agissent en diminuant l'activité du système immunitaire, ce qui a pour effet d'enrayer la disparition des mélanocytes. Ils doivent être appliqués une fois par jour pendant plusieurs mois. Les résultats sont plus rapides qu'avec la photochimiothérapie avec moins d'effets secondaires. Les effets locaux des corticoïdes ne doivent pas être méconnus. Ils peuvent induire un amincissement et une fragilité (atrophie) de la peau en usage local prolongé.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur local. Il neutralise l'action des lymphocytes, globules blancs responsables de la réaction immunitaire dans le vitiligo. Il a de plus une action de repigmentation de la peau appréciable surtout au niveau des zones exposées au soleil telles que le visage et le cou.

Le camouflage par les cosmétiques, fonds de teint spéciaux, peuvent s'envisager pour des zones sensibles telles que le pourtour des yeux où crèmes corticoïdes et photothérapie ne doivent pas être utilisées du fait du risque de complications graves.

- Les *greffes de mélanocytes autologues* : les mélanocytes du sujet lui-même sont prélevés de zones normalement pigmentées et greffées en des zones dépigmentées. Elles ne peuvent être réalisées que dans les cas de vitiligo peu étendu, stable, non évolutif, sans phénomène de Koebner, après échec des traitements habituels chez un sujet ayant une cicatrisation normale sans chéloïdes. La greffe peut utiliser selon le cas, des mélanocytes seuls, prélevés et réimplantés en zone dépigmentée ou des greffes ultraminces d'épiderme. Ces méthodes sont de pratique très limitée. Elles restent des mesures d'exception et les résultats esthétiques, qui dépendent du type de vitiligo, ne sont pas toujours satisfaisants car la repigmentation obtenue n'est pas toujours homogène. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que le sujet est jeune et qu'il s'agit d'un vitiligo segmentaire.

- La *dépigmentation complète* est une technique qui peut être proposée pour traiter les quelques zones pigmentées résiduelles au cours des vitiligos généralisés (universalis). Elle nécessite généralement des produits très irritants et éventuellement toxiques qui sont réservés à cet usage (comme le monobenzyl éther d'hydroquinone à 20 % appliqué 2 fois par jour pendant des mois). Elle a un caractère définitif sans possibilité de repigmentation ultérieure. Hypersensibilité au soleil (photosensibilité), risques de coups de soleil et de cancer de la peau doivent être bien compris et admis par le malade. La principale contrainte

est la protection solaire ultérieure indispensable

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique est très important. D'une part, le préjudice esthétique est souvent très mal vécu du fait du retentissement social. En effet le regard des autres, voire leur rejet sont très difficiles à vivre. De même, le retentissement psychologique peut être important chez une femme jeune ou chez le sujet brun ou noir où le contraste avec la peau saine est très important. Dans certaines communautés le vitiligo est assimilé à la lèpre, par exemple.

D'autre part, le lien probable entre choc psychoaffectif et vitiligo mérite qu'on y prête attention en se donnant la possibilité d'une prise en charge psychologique, par le biais d'une psychothérapie, mais aussi de groupes de parole, d'ateliers d'expression... Les personnes atteintes et aussi leur entourage auront, dans ce cadre, l'occasion de prendre la parole pour exprimer leurs ressentis autour de la maladie.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner?

La protection solaire est l'élément capital. Elle permet de limiter l'extension des plaques et d'éviter les brûlures (coups de soleil). Cependant, l'exposition modérée et raisonnable n'est pas contre indiquée, elle peut être utilisée pour la repigmentation dans certains cas. Cette technique naturelle est très utile notamment chez l'enfant où on ne fait pas de photothérapie en cabine.

Il faut éviter les microtraumatismes, qui sont un facteur possible de l'extension du vitiligo.

Comment se faire suivre ?

Le suivi est assuré en consultation de dermatologie. Vu le délai requis pour la repigmentation, un contrôle trimestriel voire semestriel peut être nécessaire. Il permet d'apprécier les résultats du traitement et de juger de l'absence d'effet secondaire.

Peut-on prévenir cette maladie?

Il n'existe aucun moyen de prévention du vitiligo. Cependant, dans le cadre du vitiligo vulgaire, éviter des frictions énergiques sur le visage peut prévenir l'apparition d'une dépigmentation de la face qui est toujours redoutée.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le retentissement social et psychologique du vitiligo peuvent être très important, à l'origine de problèmes d'insertion sociale, de conflits familiaux, d'une dévalorisation de soi pouvant mener à des situations de mise en échec (mauvais résultats scolaires, isolement...). C'est pourqoui un entourage chaleureux et une aide psychologique sont nécessaires.

Le vitiligo peut être à l'origine de discrimination sociale...

Il peut être à l'origine de discrimination dans certains postes de travail où l'aspect physique ou le relationnel sont importants.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les principales voies de recherche concernent l'efficacité des différents traitements et leurs associations pour un meilleur résultat ainsi que l'étude des mécanismes de la maladie et la compréhension de la nocivité de tous les processus responsables (stress, radicaux libres, auto-immunité...).

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Yvon Gauthier

Consultation des troubles de la pigmentation
Hôpital Saint André, Bordeaux

Association Française du Vitiligo

Association Anges Blancs
Vitiligo Universalis

Anges Blancs

Le xeroderma pigmentosum

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur le xeroderma pigmentosum. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Qu'est-ce que le xeroderma pigmentosum ?

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique héréditaire rare responsable d'une sensibilité extrême aux rayons UV (ultraviolets) (*voir plus loin*). S'il ne sont pas totalement protégés de la lumière du soleil, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau et développent inévitablement des lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers.

Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) du xeroderma pigmentosum varie de 1 à 4 cas pour 1 000 000 en Europe et aux Etats-Unis à 1 cas pour 100 000 au Japon, dans les pays du Maghreb ou au Moyen-Orient.

Qui peut en être atteint ?

Le XP affecte aussi bien les garçons que les filles, et touche toutes les populations avec une fréquence variable.

A quoi est-elle due ? Comment expliquer les symptômes ?

Le XP est une maladie génétique héréditaire qui se traduit par une sensibilité extrême à la lumière du soleil, et plus particulièrement aux rayons ultraviolets (UV). Les UV (comprenant les UVA et les UVB) sont des rayons invisibles émis par le soleil (et par certaines lumières artificielles), qui ne chauffent pas mais sont nocifs pour la peau à forte dose. A court terme, ils provoquent des brûlures de la peau et des yeux, et à long terme, ils sont responsables du vieillissement prématuré de la peau en cas d'expositions trop intenses au soleil, et de l'apparition de cancers cutanés.

En fait, les UV endommagent l'ADN des cellules exposées. L'ADN, qui contient les gènes, constitue le patrimoine génétique de chaque individu. Les UV provoquent l'altération (mu-

tation) de certains gènes. Dans les cellules normales, l'élimination des gènes endommagés est assurée par un système de réparation de l'ADN. Chez les personnes atteintes de XP, ce processus de réparation de l'ADN fonctionne mal, car les gènes qui le contrôlent sont porteurs d'une erreur (mutation) transmise de manière héréditaire. Par conséquent, les dégâts causés par l'ADN non réparé s'accumulent et entraînent des modifications des cellules qui deviennent rapidement cancéreuses.

En fait, le XP constitue un groupe de maladies, puisqu'on a dénombré en tout 8 gènes différents (situés sur des chromosomes différents) qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent un XP. Il existe 7 groupes de XP classique (de A à G, *voir tableau 1*) et un pour le XP variant (survenant à l'âge adulte). Il est souvent difficile de distinguer les différents types juste en se basant sur les symptômes, mais il existe tout de même quelques différences en fonction du gène muté (notamment au niveau de la sévérité des symptômes et de l'âge d'apparition).

Le type C, dit « classique », est le plus fréquent en France.

les sept types de XP classiques diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité	
XPA	Forme très sévère avec anomalies neurologiques importantes.
XPB	Très rare (moins de 10 cas dans le monde), recouvrement avec le syndrome de Cockayne.
XPC	Forme la plus fréquente, absence de problèmes neurologiques.
XPD	Très hétérogène, toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.
XPE	Rare. Symptômes relativement légers sans troubles neurologiques.
XPF	Forme concernant presque exclusivement la population japonaise. La réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente.
XPG	Très rare, elle ne concerne que quelques personnes, recouvrement avec le syndrome de Cokayne.

Tableau 1
les sept types de XP classiques diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité.
(http://asso.orpha.net/AXP/xeroderma.htm)

Est-il contagieux ?

Le XP n'est pas contagieux.

Quelles en sont les manifestations ?

Le XP se caractérise par l'apparition, dès les premiers mois de vie, de rougeurs sévères (de type coup de soleil) après une exposition, même minime, au soleil. Ces brûlures ne cicatrisent pas bien et peuvent persister plusieurs semaines. De nombreuses « taches de rousseur » apparaissent sur le visage et le cou. Néanmoins, cette sensibilité au soleil est moins évidente en hiver. La peau est généralement très sèche et fine, d'où le nom de la maladie « *xeroderma* », qui signifie « peau sèche ». Le terme « *pigmentosum* » fait référence à l'aspect très pigmenté de la peau exposée au soleil. En effet, des taches brunes irrégulières apparaissent progressivement, sur toutes les parties exposées du corps.

Les expositions prolongées au soleil peuvent engendrer chez les jeunes enfants de petites taches rouges rugueuses (appelées kératoses solaires ou actiniques, *figure 1*), siégeant sur-

tout sur le visage ou le cuir chevelu. Dans la population générale, ces taches apparaissent habituellement chez les personnes relativement âgées ayant été très exposées au soleil par le passé. Ce sont des lésions pré-cancéreuses qui dégénèrent en cancer de la peau si elles ne sont pas traitées. Chez les enfants atteints de XP, l'apparition de cancers cutanés peut survenir dès l'âge de 2 ans (et généralement avant 10 ans). En l'absence de protection, la fréquence d'apparition de tumeurs cutanées est en effet 4000 fois plus élevée chez les personnes atteintes de XP que dans la population générale.

Des tumeurs peuvent également se développer sur la langue et les lèvres.

Figure 1
Lésion de type kératose solaire
(http://www.sante.univ-nantes.fr/med/laser/fr/mainindicfr.html)

Les cancers de la peau survenant chez les personnes atteintes de XP sont de trois types : carcinomes de type baso-cellulaire et spino-cellulaire, et mélanomes. Les carcinomes détruisent localement la peau et les tissus situés sous la peau. Les mélanomes, quant à eux, sont plus graves car les cellules cancéreuses sont capables de se propager à d'autres organes (métastases) et donc de provoquer des cancers dans d'autres parties du corps.

Par ailleurs, chez la plupart des malades, les yeux subissent également des dommages dus aux UV. Ils deviennent irrités, rouges, larmoyants (conjonctivite), parfois dès les premiers mois de vie. Ils peuvent également être le siège de cancers. Dès leur plus jeune âge, certains bébés atteints supportent mal la lumière (photophobie) : ils gardent les yeux clos ou mi-clos, penchent la tête en avant pour se protéger en cas de forte luminosité.

Environ 20 % des personnes atteintes de XP développent des troubles neurologiques ou des anomalies du développement psychomoteur. Cependant, ces troubles ne surviennent que dans certaines formes de XP (*voir plus loin*), et jamais dans les formes XP « C » (les plus courantes en France), ni XP « E ». On ne connaît pas la cause exacte de ces troubles, mais ils pourraient être dus au mauvais fonctionnement d'une protéine ayant pour rôle de « nettoyer » ou de détoxiquer les cellules nerveuses du cerveau (neurones). Ces troubles neurologiques sont souvent peu importants dans l'enfance et l'adolescence mais lorsqu'ils existent, ils tendent à s'aggraver avec le temps. Il peut s'agir d'une surdité progressive ou d'une incoordination motrice (gestes maladroits, troubles de la marche, chutes fréquentes). Un retard de croissance ou de puberté est également possible.

XP variant

Il existe une forme atténuée de la maladie, appelée XP variant. Les signes d'intolérance au soleil et les cancers apparaissent plus tardivement (entre 15 et 40 ans). La maladie progresse beaucoup plus lentement et l'espérance de vie est beaucoup plus élevée.

Quelle est son évolution ?

L'espérance de vie des personnes atteintes de XP, lorsqu'elles ne sont pas protégées du soleil, est de moins de 20 ans, en raison du développement de multiples cancers.

En suivant des mesures très rigoureuses permettant d'éviter complètement les UV, les personnes atteintes peuvent vivre plus longtemps, mais on manque de recul pour avoir des

données précises.

Par ailleurs, il existe un risque de préjudice esthétique dû aux lésions et aux taches foncées.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de xeroderma pigmentosum ?

Les brûlures qui apparaissent dès la première exposition d'un enfant au soleil sont tellement disproportionnées qu'elles peuvent éveiller l'attention du médecin et conduire à établir un diagnostic de XP. Cependant toutes les personnes atteintes ne présentent pas de « coups de soleil » aussi facilement et la maladie peut passer inaperçue jusqu'à ce que des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses apparaissent sur la peau.

Les manifestations au niveau des yeux, en particulier la photophobie, peuvent révéler la maladie.

Généralement le diagnostic est évoqué dans la petite enfance, à l'âge de 1 ou 2 ans. Il est confirmé par une analyse permettant de quantifier le taux de réparation de l'ADN à partir de cellules situées dans la peau en profondeur (fibroblastes). Elles sont obtenues par biopsie (prélèvement d'un petit échantillon de peau). Plus tôt la maladie est diagnostiquée, plus tôt peuvent être mises en place des mesures de prévention (protection vis-à-vis des rayons UV, dépistage précoce des tumeurs).

En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les lésions cutanées suspectes sont retirées par chirurgie après anesthésie locale et sont analysées au microscope pour savoir si elles sont cancéreuses, et si cela est le cas, pour déterminer de quel type de cancer il s'agit et assurer la meilleure prise en charge possible de ces tumeurs.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

On peut confondre le XP avec les autres maladies caractérisées par une sensibilité anormale à la lumière du soleil (photosensibilité), et notamment le syndrome PIBIDS, le syndrome de Bloom ou encore le syndrome de Cockayne.

L'examen du malade ainsi que la biopsie de la peau permettent de distinguer les différentes maladies entre elles.

Lorsqu'un diagnostic de XP a été porté chez un patient, l'entourage familial doit être examiné par un dermatologue afin de rechercher les symptômes évocateurs de la maladie. Ce dépistage systématique doit concerner au moins les frères et soeurs, mais peut être étendu à d'autres membres selon les liens de parenté. Pour cela, la réalisation d'un arbre généalogique est indispensable.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission ?

Le XP est une maladie génétique transmise par les parents à leurs enfants.

Chaque personne possède deux copies de chaque gène, une copie provenant de son père et une de sa mère. Le XP se transmet de manière autosomique récessive, ce qui signifie que les personnes atteintes sont porteuses du gène défectueux (muté) en deux exemplaires (l'un transmis par le père, l'autre par la mère). Les parents, eux, ne sont pas malades puisqu'ils ne portent qu'un exemplaire du gène muté (*figure 2*).

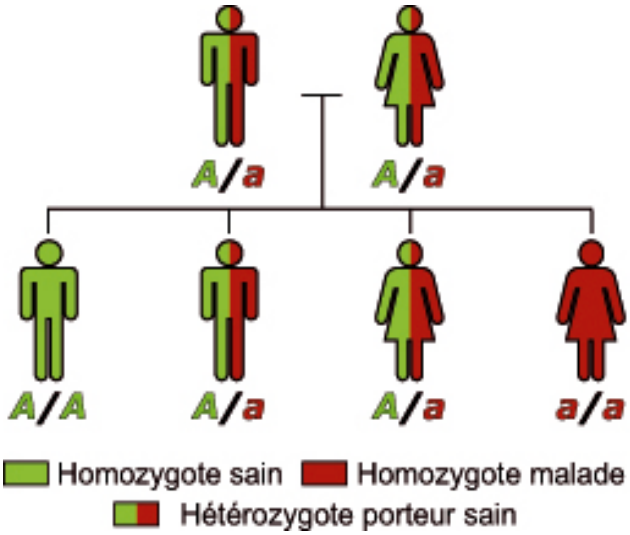


Figure 2
Illustration de la transmission autosomique récessive.
Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes pour la mutation).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés, un de son père et un de sa mère : il est atteint de XP (on dit qu'il est homozygote pour la mutation).
Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.
L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint de XP est de 1/4 à chaque grossesse. Il est donc fortement conseillé de consulter un spécialiste dans un centre de génétique médicale.

Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de XP (et que les mutations précises ont été identifiées), il est, en principe, possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer, au cours de la grossesse, si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie, et d'avoir éventuellement recours à une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas de résultat positif et si le couple le souhaite.

Une consultation de conseil génétique répondra aux questions des parents, de l'enfant atteint et des apparentés à propos du risque de transmission dans la famille. Elle est indispensable avant toute discussion de diagnostic anténatal.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe actuellement aucun traitement permettant de guérir cette maladie. Le seul moyen de prévenir l'apparition des lésions cutanées et des cancers est d'éviter au maximum et en permanence l'exposition à la lumière du jour (c'est-à-dire éviter les sorties entre 8h et 18h).

Il faut également savoir que certaines lumières artificielles, notamment néons et halogènes, émettent un rayonnement UV nocif dont les malades doivent être protégés.

La mesure de protection principale reste de limiter au maximum les activités et des déplacements à l'extérieur, même en hiver ou en fin de journée quand la luminosité semble faible. Les sorties et les jeux à l'extérieur sont sans risque la nuit.

De manière générale, les mesures suivantes s'imposent pour protéger au mieux les malades du soleil :

- A l'extérieur, il est recommandé de porter des chapeaux à large bord, des gants, des vêtements longs et ne laissant pas passer les UV, des cols fermés.

- Il est préférable de garder les cheveux longs pour protéger la nuque et le front (frange).

- Chaque partie de peau découverte doit être enduite de « crème écran extrême d'indice 50+ », et ce toutes les 2 heures.

- Les yeux doivent également être protégés par des lunettes spéciales ou un masque filtrant les UV.

- Les fenêtres de la maison, de la voiture, et si possible de l'école doivent être équipées de filtres anti-UV.

- Les lampes doivent être choisies avec soin pour s'assurer qu'elles n'émettent pas d'UV.

Le port d'une combinaison permet aux enfants atteints de se déplacer à l'extérieur en plein jour, en offrant une protection bien meilleure que les écrans solaires. Une telle combinaison réalisée dans un tissu conçu par la NASA a existé jusqu'au début 2007. Cependant, depuis, il est difficile de se procurer ces combinaisons dont la fabrication est actuellement suspendue. Il n'existe donc à ce jour aucune combinaison anti-UV sur le marché.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Le risque principal de la maladie étant de développer des cancers cutanés à répétition, il est nécessaire de dépister et de traiter au plus vite toute lésion cancéreuse.

Le traitement de choix est le retrait de la tumeur ou de la lésion par chirurgie (exérèse ou ablation chrirugicale), après anesthésie locale. Si la lésion recouvre une surface trop importante, une greffe de peau (prélevée sur le malade, à un endroit du corps non exposé) peut être nécessaire pour permettre la cicatrisation.

La chimiothérapie (injection de médicaments anti-cancéreux) et la radiothérapie (traitement par radiations), autres traitements utilisés contre le cancer, peuvent être préconisées lorsque la tumeur est difficile à opérer. Cependant, les personnes atteintes de XP semblent également plus sensibles aux rayonnement utilisés en radiothérapie et cette technique est donc rarement recommandée. Une discussion préalable entre la famille et les médecins chimiothérapeutes et dermatologues est indispensable avant d'instaurer un tel

traitement.

Des médicaments appelés rétinoïdes, pris par la bouche (voie orale), sont assez efficaces pour prévenir les tumeurs cutanées. L'isotrétinoïne, notamment, s'avère efficace à des doses élevées, malheureusement souvent mal tolérées puisque ce médicament assèche la peau et la rend encore plus fragile. De plus, les rétinoïdes doivent être pris de façon continue car les tumeurs réapparaissent rapidement après l'arrêt du traitement.

Une crème à base de 5-fluorouracil, un médicament anti-cancéreux, permet de stopper la croissance des cellules cancéreuses et peut être appliquée sur les lésions pré-cancéreuses de type kératoses (peau épaissie). Celles-ci peuvent également être traitées par cryothérapie (application d'un froid extrême grâce à un petit dispositif relié à une source d'azote ou d'argon à –190°C).

Enfin, les personnes atteintes de XP ne sont jamais exposées au soleil et souffrent donc souvent d'une carence en vitamine D, qui est normalement fabriquée par la peau grâce à l'exposition au soleil. Les malades doivent donc prendre des suppléments de vitamine D, vitamine essentielle pour absorber le calcium et maintenir les os et les dents en bonne santé.

Quels bénéfices attendre du traitement ?

Seule la protection contre le soleil et les UV est efficace, et elle permet, si elle est rigoureusement respectée, de limiter considérablement la survenue de tumeurs.

Quels sont les risques du traitement ?

En cas d'opérations à répétition destinées à retirer les tumeurs, le préjudice est principalement esthétique, puisque cela entraîne de nombreuses cicatrices dans des zones exposées comme le visage.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les mesures qui permettent de protéger les enfants atteints de XP du soleil sont extrêmement contraignantes pour l'enfant et pour toute la famille : les déplacements sont limités, les activités extérieures doivent avoir lieu le soir, les sorties de tous les jours et les visites à la famille ou aux amis sont compromises,...

Par ailleurs, la plupart des dépenses ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale ou les mutuelles. L'achat des filtres anti-UV, des vêtements spéciaux, de la crème solaire, etc. représente un budget très important.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Le XP est une maladie qui a un retentissement considérable sur la vie des enfants et de leur famille. La prise en charge des malades doit être systématique et doit, si possible, inclure un soutien psychologique pour l'ensemble de la famille. Pour les parents, l'annonce du diagnostic, avec le sentiment de culpabilité lié au fait d'avoir transmis la maladie est une étape difficile. Les parents doivent ensuite trouver un équilibre entre un comportement préventif adapté et une attitude surprotectrice pour accompagner au mieux leur enfant, sans délaisser pour autant les frères et sœurs. Le soutien d'un psychologue est souvent essentiel. Pour les enfants ou les adultes malades, un soutien peut être utile pour apprendre

à se prendre en charge, à accepter sa vie différente et contraignante, et à surmonter les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence. Des évaluations psychologiques régulières permettent aussi de dépister au plus tôt d'éventuels troubles dépressifs.

Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

Les personnes atteintes de XP doivent être suivies dans des consultations de dermatologie spécialisées. Il existe en France des centres de référence pour les maladies rares de la peau, qui mettent également en place des plate-formes de prise en charge socio-éducative adaptées. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'**Orphanet** (www.orphanet.fr).

Un examen dermatologique doit être effectué au moins 3 fois par an en l'absence de complications, afin de dépister le plus tôt possible les cancers cutanés débutants et de détécter les nouvelles lésions. En cas de tumeurs, ou lors de périodes difficiles comme à l'adolescence, la fréquence des contrôles médicaux peut être plus élevée.

Des contrôles fréquents doivent également être programmés chez l'ophtalmologiste (tous les 3 à 6 mois).

Enfin, une surveillance annuelle doit être mise en place pour dépister les éventuels problèmes neurologiques. De même des tests destinés à vérifier l'audition doivent être réalisés régulièrement.

Que peut-on faire soi-même pour soigner son enfant ?

Lorsque l'enfant est petit, il faut veiller constamment à ce qu'il ne s'expose pas involontairement à la lumière. Il faut également se méfier des lumières artificielles (néons et halogènes surtout), qui émettent parfois des UV. Dans l'idéal, chaque éclairage devrait être testé, grâce à un appareil qui permet de calculer la dose d'UV reçue en 24 heures (dosimètre UV ou UV-mètre).

Les parents doivent être particulièrement attentifs à l'apparition de nouvelles lésions ou taches sur la peau qui présenteraient un danger potentiel. Les enfants atteints de XP ayant souvent la peau très sèche, des crèmes hydratantes remboursées par la sécurité sociale peuvent être utilisées.

Enfin, il est recommandé de demander l'avis du médecin avant de donner un médicament, quel qu'il soit, car plusieurs médicaments augmentent la photosensibilité. Ainsi, certains anti-histaminiques, utilisés couramment contre les allergies, doivent être évités, tout comme certains médicaments anti-douleurs et certains antibiotiques.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est nécessaire de faire part du diagnostic de XP à l'équipe médicale pour que celle-ci prenne les mesures de protection nécessaires. Il faut signaler les éventuels traitements en cours et leurs doses afin d'éviter toute interaction médicamenteuse ou tout surdosage.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le XP a un retentissement majeur sur la vie des malades et de leur entourage.

L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Ni la crème solaire, ni les vêtements, ni les filtres n'étant remboursés, la maladie a également un retentissement financier important.

La vie doit s'organiser à l'intérieur, autour de contraintes très strictes, pas toujours faciles à comprendre et à accepter. Le rythme de vie des malades est décalé par rapport à celui des autres enfants, puisqu'ils peuvent vivre la nuit mais ne sortent pas le jour. Il est difficile mais essentiel de préserver les contacts avec l'extérieur. C'est pourquoi il faut, dans la mesure du possible, assurer une scolarité normale à ces enfants et multiplier leurs activités de socialisation pour qu'ils puissent s'épanouir normalement.

Il faut donc essayer d'équiper ou de faire équiper en filtres anti-UV les fenêtres de chez soi mais aussi de la maison d'au moins un proche (grands-parents par exemple), de l'école, de la salle de sport....

Dans l'idéal, les enfants doivent pouvoir aller à l'école et mener une vie la plus normale possible, même si cela nécessite une organisation parfois difficile à mettre en place. En effet, les enfants atteints ne peuvent pas aller en récréation comme les autres, ni en sortie, ni à la cantine, et doivent être encadrés constamment quand ils restent en classe. Par ailleurs, ils doivent souvent être enduits de crème solaire (toutes les 1h30 à 2h), ce qui nécessite également un encadrement spécifique.

De plus, le XP peut avoir un retentissement esthétique non négligeable en raison de l'apparition des taches, des lésions et des cicatrices liées aux interventions, notamment sur le visage. Ce souci esthétique peut prendre des proportions importantes, particulièrement à l'adolescence.

Enfin, l'exclusion sociale qui résulte de l'isolement auquel sont soumis les malades peut être importante et difficile à supporter, en fonction de l'âge, de la mise en place d'espaces accessibles en dehors de la maison...

Il n'existe aucune donnée concernant l'espérance de vie des enfants atteints de XP qui ont bénéficié d'une protection maximale contre les UV et l'avenir demeure une incertitude pesante pour les malades et leur famille.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

Les gènes responsables des différentes formes de XP sont aujourd'hui bien connus (il y en a huit au total), et les chercheurs sont aujourd'hui capables de reconstituer une peau « XP » en laboratoire. Grâce à cette avancée, les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans la maladie peuvent être analysés en détail.

De nouvelles pistes thérapeutiques sont envisagées ou en cours d'évaluation, même si leur mise au point sera longue :

- apport local (sur la peau) d'un système de réparation de l'ADN fonctionnel permettant de réparer les lésions.

- apport d'un gène fonctionnel au sein des cellules (thérapie génique) afin de leur donner une résistance normale aux UV.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées au XP. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits. Les assistants socio-éducatifs évaluent les conditions de vie des personnes atteintes et de leur entourage et aident ces derniers à optimiser leurs aides sociales. Une visite au domicile, à l'école et/ou sur le lieu de travail des malades peut être réalisée pour vérifier la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles.

En France, le XP fait partie des affections longue durée (ALD 31), ce qui signifie que les malades bénéficient d'une prise en charge de 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux liés à la maladie (exonération du ticket modérateur).

En revanche, aucun produit indispensable à la protection des personnes atteintes (crèmes solaires, lunettes, filtres, vêtements spéciaux, sources lumineuses sans UV, dosimètre...) n'est pris en charge par la Sécurité Sociale. De même, les séances avec le psychologue, pourtant nécessaires, ne sont pas remboursées. Cependant, le gouvernement prévoit de mettre en place une prise en charge dérogatoire des écrans solaires pour les enfants souffrant de XP. Il faut s'adresser à son médecin spécialiste pour constituer le dossier. Enfin, si besoin, le malade pourra se renseigner auprès de sa Maison Départementale pour les Personnes Handicapées (MDPH), pour tout conseil ou information et pour mettre en place un plan personnalisé de compensation, d'accompagnement et de suivi.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Christine Bodemer

Centre de référence des maladies dermatologiques rares d'origine génétique
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

Association Française des Conseillers en Génétique

Association des Enfants de la Lune

Les démences fronto-temporales

Maladie de Pick
Démence fronto-temporale sans lésions spécifiques
Démence fronto-temporale avec syndrome Parkinsonien (DFTP17)

La maladie
Le diagnostic
Les aspects génétiques
Le traitement, la prise en charge, la prévention
Vivre avec
En savoir plus

Madame, Monsieur,
Cette fiche est destinée à vous informer sur les démences fronto-temporales. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

Que sont les démences fronto-temporales ?

Les démences fronto-temporales (DFT) constituent un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par des troubles du comportement et du langage associés à une détérioration intellectuelle (qualifiée de « démence » à partir d'un certain seuil de sévérité). Elles sont dues à l'altération progressive de certaines zones du cerveau (zones frontales et temporales). Les DFT sont des maladies graves qui réduisent l'espérance de vie des personnes atteintes.

Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de malades atteints à un moment donné) des DFT varie entre 1 cas sur 6 000 personnes et 1 sur 30 000 selon l'âge (elle augmente avec l'âge). En France, on estime qu'environ 5 000 personnes sont atteintes de DFT.

Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La DFT atteint aussi bien les hommes que les femmes. Bien qu'elle puisse apparaître à tout moment pendant la vie adulte, elle survient le plus souvent entre 50 et 60 ans.

A quoi est-elle due ?

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la DFT, mais la ou les cause(s) de cette maladie sont inconnues.

Comme l'indique le terme « fronto-temporal », ce sont les parties du cerveau appelées lobes frontaux (à l'avant) et temporaux (sur les côtés) qui sont endommagées (*figure 1*). Le lobe pariétal peut parfois être lui aussi atteint. Les cellules cérébrales (neurones) situées dans ces régions perdent leur fonction et meurent, pour des raisons encore inconnues.

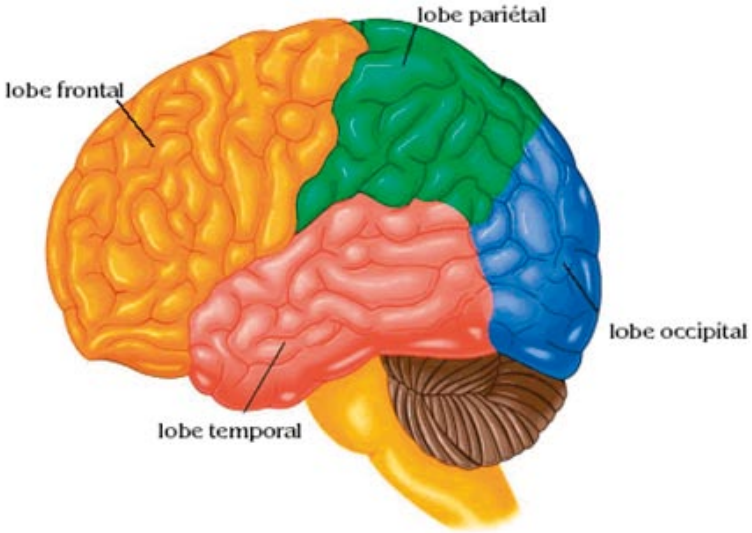


Figure 1
Représentation des différents lobes (zones) du cerveau. Le cerveau est divisé en deux hémisphères (un droit et un gauche), chaque hémisphère étant constitué de ces quatre lobes. Les lobes frontaux et les lobes temporaux sont atteints dans les DFT.
(www.abieducation.com/binder/French/chap1.html)

Il existe trois sous-types de DFT. Les symptômes sont les mêmes, mais ces types de DFT se distinguent par la nature des lésions retrouvées dans le cerveau, ne pouvant être identifiées qu'à l'autopsie. Dans 60 % des cas, les lésions observées sont dues à l'accumulation d'une substance (protéine) dans les neurones, dont la nature n'est pas encore connue. Ces accumulations, appelées inclusions, sont toxiques pour les neurones. Dans d'autres cas, on observe des inclusions constituées d'une forme anormale d'une protéine appelée protéine tau. Ces inclusions ont souvent un aspect particulier désigné par le terme « corps de Pick » : ces corps entraînent un gonflement des neurones puis leur dégénérescence. La présence des corps de Pick définit le sous-type de DFT appelé maladie de Pick. Enfin, plus rarement, aucune lésion particulière n'est identifiée, même si les neurones dégénèrent et meurent également (on parle d'atrophie cérébrale). Il s'agit alors de DFT sans signe « histologique » (ou tissulaire) spécifique.

Par ailleurs, il existe certaines formes génétiques de DFT, qui touchent plusieurs membres d'une même famille (formes familiales). Certaines formes génétiques sont dues à une mutation du gène *tau*, résultant en la fabrication de protéines tau anormales causant des dégâts dans les neurones. Un second gène, le gène de la progranuline, a récemment été mis en cause dans certaines DFT familiales, bien qu'on ne connaisse pas encore les mécanismes en jeu. Ces deux gènes sont responsables d'environ 30 % des formes familiales de DFT. Enfin, deux autres gènes responsables sont connus (les gènes *VCP* et *CHMP2B*), mais ils semblent très rarement impliqués.

Est-elle contagieuse ?

Non, la DFT n'est pas contagieuse.

Quelles en sont les manifestations ?

Au début, la DFT se manifeste essentiellement par des troubles du comportement et du langage qui apparaissent ensemble ou successivement dans le temps, et sont très variables

d'un malade à l'autre. Le plus souvent, ce sont les troubles du comportement qui prédominent. Lorsque les troubles du langage sont les plus importants, on parle d'aphasie progressive ou de démence sémantique (*voir plus loin*).

Troubles du comportement

Dans la première phase de la maladie, la personne semble normale mais développe de légers troubles du comportement, se traduisant par des réactions surprenantes qui sont souvent attribuées par la famille ou les proches au stress, à la fatigue ou à une dépression.

Au début, la DFT peut se manifester par une phase de « fatigue intellectuelle » (apathie) et d'indifférence à l'émotion, aux désirs et à l'entourage. Les personnes atteintes semblent désintéressées de tout, y compris de leurs proches, et se replient sur elles-mêmes. Elles n'ont plus d'initiative ni de motivation, négligent leurs responsabilités et certains malades ont même tendance à rester allongés. Cet état est souvent, à tort, mis sur le compte d'une dépression.

Dans d'autres cas, les troubles du comportement sont plus spectaculaires. Ainsi, certaines personnes atteintes agissent de manière clairement désinhibée, c'est-à-dire sans tenir compte de la notion d'interdit ou de gêne. Le malade peut par exemple se dévêtir en public, tenir des propos trop familiers à des personnes qu'il connaît peu ou à des inconnus, devenir grossier. En effet, les personnes atteintes ont du mal à respecter les pratiques de « bonne conduite » sociale : elles se tiennent mal à table, font des plaisanteries inappropriées ou des réflexions inconvenantes, urinent en public, conduisent vite sans respecter la signalisation, omettent de payer leurs achats…

Les malades peuvent également commencer à agir de façon étrange (répéter continuellement les mêmes gestes) ou suivre scrupuleusement des rites ou des habitudes, réalisés à heure fixe. Ils peuvent faire une fixation sur certains objets, qu'ils commencent à collectionner, ou sur certains loisirs qu'ils pratiquent alors de manière extrême (casino, jeux, mots fléchés…). Dans les stades avancés de la maladie, certaines personnes mettent des objets dans leur bouche de manière compulsive. La plupart des personnes atteintes sont incapables de se concentrer, même dans des circonstances importantes (comme chez le médecin par exemple).

Certains malades ont davantage tendance à l'agressivité voire à la violence, avec des comportements asociaux. Ils manquent de patience et sont facilement irritables.

Enfin, les fugues sont fréquentes, mais les malades ne sont généralement pas désorientés (ils ne se perdent pas), du moins au début de la maladie. Ils peuvent ressentir un besoin incessant de bouger, et marcher ainsi de manière décidée des kilomètres, sans pour autant vouloir aller à un endroit précis.

Le malade ne se plaint pas de ses troubles du comportement, mais il peut se plaindre de maux de tête ou de maux de ventre probablement imaginaires, ou se convaincre qu'il souffre de maladies qu'il n'a pourtant pas (hypocondrie).

Le comportement alimentaire change également chez la majorité des malades. Nombreux sont ceux qui grignotent en permanence ou mangent d'un appétit vorace inhabituel, ou encore se découvrent une attirance nouvelle pour l'alcool, consommé soudainement de façon excessive. Certaines personnes peuvent même passer d'un besoin incontrôlable de nourriture (boulimie) à l'absence totale d'appétit (anorexie), sans transition. En raison de ces modifications alimentaires, une prise de poids est fréquente.

Par ailleurs, beaucoup de malades négligent leur hygiène corporelle (portent des vêtement

sales, se lavent moins...) ainsi que celle de leur lieu de vie (ne font plus le ménage).

Contrairement à la maladie d'Alzheimer, qui est une autre forme de démence, les troubles de la mémoire ne surviennent pas au début de la maladie. De même, les malades n'ont pas de difficultés particulières pour utiliser les objets de la vie quotidienne ou s'habiller.

Une dépression et une incapacité de la personne à retenir les urines ou les selles (incontinence) peuvent toutefois exister dès ce stade. Il peut également y avoir des difficultés dans la gestion de l'argent et certains malades doivent rapidement être placés sous tutelle financière.

Troubles du langage

Les troubles du langage peuvent aller d'une diminution à une absence totale de la parole aux stades avancés de la maladie (la personne devient muette). Une tendance à répéter systématiquement la fin des phrases de son interlocuteur, en guise de réponse (écholalie), peut apparaître. Les personnes atteintes de DFT peuvent éprouver de la difficulté à suivre un enchaînement d'idées ou à entretenir une conversation quelconque.

Certains malades cherchent leurs mots ou ont des difficultés à articuler et perdent progressivement la parole, mais leur compréhension est préservée (du moins au début). On parle alors d'aphasie progressive, le terme aphasie signifiant « perte de la parole ». Leur vocabulaire s'appauvrit rapidement, et la lecture et l'écriture sont également sources de difficultés.

D'autres malades n'auront au contraire pas de difficultés de prononciation, mais ils auront des problèmes de compréhension et d'identification des objets, dont ils ne comprendront plus la fonction. Par exemple, si on parle évoque le mot « chien », le malade peut demander ce qu'est un chien, ne comprenant plus la signification du mot. On parle dans ce cas de « démence sémantique » (la mémoire sémantique est la mémoire du sens des mots, de la fonction des choses).

Par la suite, apparaissent progressivement une confusion, la perte de toute capacité de raisonnement et des troubles de la mémoire. Les troubles du jugement et une rigidité de la pensée sont également caractéristiques. Les malades deviennent incapables de programmer une activité, ou de réaliser des choses simples.

Troubles des mouvements

Une rigidité des mouvements et des troubles de la marche suivent parfois, à un stade tardif de la maladie.

Dans les formes familiales, qui débutent généralement plus tôt dans la vie (vers 40 ans), la maladie peut ne pas se manifester de la même manière chez les différents membres de la famille. Elle s'accompagne parfois de symptômes semblables à ceux observés dans le syndrome de Parkinson, notamment une rigidité, des troubles de la marche et de la parole précoces.

Quelle est son évolution ?

L'état du malade se dégrade inexorablement, sur plusieurs années. Il devient peu à peu incapable de se laver ou de s'habiller seul, il perd la signification des objets qui sont dans son environnement, et a parfois du mal à identifier ses proches. L'incontinence urinaire, parfois fécale (incapacité à retenir les urines et les selles), concerne de nombreux malades.

Ils deviennent incapables de parler et ne réagissent plus aux bruits extérieurs, gardent par-

fois les yeux fermés. Ils restent soit assis, soit couchés si personne ne les aide à se lever.

A ce stade, les malades ont des difficultés à avaler correctement l'eau et les liquides (troubles de la déglutition). A terme, les mains et parfois les jambes se paralysent.

Le malade devient donc totalement dépendant, et a besoin d'une aide permanente pour chaque geste de la vie courante : marche (quand cela est possible), toilette, habillement ou alimentation. Certains malades peuvent alors être placés dans des établissements spécialisés.

L'espérance de vie, à partir du moment du diagnostic, est en moyenne d'une dizaine d'années, mais il existe une grande variabilité et il est impossible de prévoir l'évolution de la maladie.

Comment expliquer les symptômes ?

Les parties du cerveau qui sont détruites ou endommagées dans les DFT sont les lobes frontaux et les lobes temporaux (*figure 1*).

Les lobes frontaux sont le siège du raisonnement, des idées abstraites et de la planification. Ils interviennent aussi dans la modulation des émotions et de la personnalité en général, d'où les problèmes de comportement. De plus, une partie du lobe frontal gauche intervient dans la transformation des pensées en mots, ce qui explique en partie les troubles du langage. Les troubles moteurs ou l'envie irrépressible de marcher sont également liés à l'atteinte des lobes frontaux.

Les lobes temporaux jouent un rôle dans la formation et la remémoration des souvenirs. Ils permettent également de distinguer la tonalité et l'intensité des sons, et de comprendre le sens des mots.

Ces fonctions essentielles dans le comportement relationnel et social de la personne s'altèrent progressivement au cours de la DFT, au fur et à mesure que les neurones responsables de ces fonctions meurent ou perdent leur fonctionnalité.

Le diagnostic

Comment fait-on le diagnostic de DFT ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic est généralement difficile à faire, car les troubles du comportement sont trompeurs et conduisent souvent à consulter un psychiatre dans un premier temps.

Dans les consultations adaptées de neurologie, différents examens sont faits pour évaluer la mémoire, la parole, la compréhension, les mouvements, l'humeur.

Ensuite, le diagnostic de DFT peut être confirmé grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou au scanner. Il s'agit d'examens indolores permettant d'étudier le cerveau avec une grande précision et de mettre en évidence la présence d'une atrophie, c'est-à-dire une dégénérescence, des lobes frontaux et temporaux.

Parfois, au tout début de la maladie, d'autres examens peuvent être nécessaires pour poser le diagnostic car l'atrophie n'est pas évidente.

La scintigraphie cérébrale ou SPECT (tomoscintigraphie par émission monophotonique) est une technique d'imagerie donnant une idée de l'activité cérébrale. Dans les DFT, elle montre

une diminution de l'irrigation sanguine et de l'activité des lobes frontaux et temporaux. Cet examen se pratique après injection dans une veine d'un produit qui se fixe préférentiellement dans les zones cérébrales qui sont le siège d'une activité intense.

La tomographie à émission de positons (TEP, ou *PET* en anglais) est un autre examen permettant de visualiser l'activité du cerveau, mais il est moins accessible car très coûteux.

Enfin, une ponction lombaire peut être réalisée. Elle consiste à prélever, dans le bas du dos au niveau de la colonne vertébrale, le liquide circulant autour de la moelle épinière (le liquide céphalo-rachidien). L'analyse du liquide céphalo-rachidien permet de s'assurer, entre autres, que les troubles neurologiques ne sont pas dus à une infection ou à une maladie d'Alzheimer.

Cependant, il est difficile de distinguer les différentes DFT entre elles (maladie de Pick ou DFT sans accumulation de corps de Pick dans les neurones). En effet, la mise en évidence des corps de Pick ne peut se faire qu'au moment de l'autopsie (quand le malade ne s'est pas fait inscrire sur le registre de refus de prélèvement d'organes). Le plus souvent, seul le diagnostic de DFT pourra être fait, sans précision du type.

Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Les DFT peuvent être confondues avec de nombreuses autres maladies neurologiques, mais aussi avec des troubles psychiatriques, surtout au début. En effet, les changements de comportement sont souvent attribués au stress ou à une dépression, avant d'être considérés comme d'origine neurologique. Il peuvent également être considérés comme une maladie psychiatrique (troubles bipolaires, troubles obsessionnels compulsifs) ou comme la conséquence de la prise de boissons alcoolisées, alors que celle-ci est un symptôme de la DFT.

Par la suite, plusieurs maladies responsables de démence ou de troubles du langage et du mouvement peuvent être évoquées, comme une tumeur au niveau du lobe frontal, l'atrophie multi-systématisée (AMS) et surtout la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer, qui est la première cause de démence, se distingue des DFT entre autres par des troubles de la mémoire marqués dès le début de la maladie, par un début plus tardif, et par une désorientation dans l'espace plus précoce.

Certains « accidents » ou anomalies peuvent également entraîner ces symptômes : traumatisme crânien, accident vasculaire (rupture ou obstruction d'un vaisseau dans le cerveau), excès de liquide dans le cerveau (hydrocéphalie)...

Enfin, certaines maladies d'origine infectieuse comme les méningites ou une inflammation du cerveau (encéphalite) due au virus du sida ou de l'herpès peuvent ressembler aux DFT.

Dans tous les cas, les résultats de l'IRM, de la ponction lombaire ou l'évolution des symptômes permettent au neurologue de faire la différence.

Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, la DFT ne peut pas être dépistée avant qu'elle ne se déclare.

Les aspects génétiques

Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Dans la majorité des cas, les DFT sont sporadiques, c'est-à-dire qu'elles surviennent dans une famille qui n'a jamais connu de cas similaire.

Néanmoins, il existe un nombre non négligeable de cas familiaux de DFT (au moins 30 % des cas). Dans les cas familiaux, la maladie peut être due à au moins quatre gènes connus (le gène *tau* et le gène de la progranuline, et plus rarement les gènes *VCP* et *CHMP2B*). Le plus souvent, l'anomalie génétique semble se transmettre de génération en génération (de manière autosomique dominante). Un malade a alors un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants, quel que soit leur sexe. Cependant, il reste encore beaucoup d'inconnues sur les aspects génétiques des DFT, et leur mode de transmission d'une génération à l'autre n'est pas toujours clairement défini.

Dans tous les cas, il est donc recommandé de consulter dans un centre de génétique médicale, pour une évaluation du risque familial.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement qui permette de guérir définitivement les DFT ou d'en ralentir l'évolution.

Le plus souvent, le traitement de la DFT consiste à atténuer les troubles du comportement du malade. Ainsi, les médicaments agissant contre la dépression ou l'anxiété sont parfois efficaces, et notamment le trazodone. Le trazodone permet notamment d'agir efficacement sur le désir incessant de bouger, sur l'augmentation de l'appétit, l'irritabilité et les troubles de l'humeur. Il peut aussi améliorer la qualité du sommeil, perturbé par la maladie. Ce médicament est disponible dans les pharmacies hospitalières, sur autorisation transitoire d'utilisation (ATU), c'est-à-dire qu'il doit être prescrit par le médecin spécialiste pour un malade en particulier. D'autres médicaments de ce type (appelés sérotoninergiques) sont parfois proposés.

De la même manière, d'autres médicaments permettant d'améliorer le sommeil (hypnotiques), de calmer l'agitation (sédatifs), la dépression (antidépresseurs) et l'anxiété voire l'agressivité (certains antipsychotiques) peuvent parfois être essayés.

Les médicaments prescrits en cas de maladie d'Alzheimer pour limiter la détérioration intellectuelle (inhibiteurs de la cholinestérase) n'ont pas d'effet dans les DFT et peuvent même parfois aggraver les troubles du comportement.

Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Une prise en charge orthophonique peut aider le maintien du langage et éviter (ou retarder) la survenue de troubles de la déglutition dangereux. L'orthophonie est d'autant plus importante que les troubles du langage peuvent empêcher le malade de s'exprimer clairement, ce qui peut accentuer ses troubles du comportement (agressivité, colère..). Si possible, une activité effectuée dans le cadre d'un accueil ou d'un hôpital de jour doit être mise en

place, puisqu'un environnement nouveau, différent du domicile, permet souvent de réduire les troubles du comportement. En effet, ces structures de jour vont proposer des soins thérapeutiques et relationnels essentiels à la qualité de vie de la personne malade.

Quelles seront les bénéfices du traitement ?

Ces traitements peuvent améliorer notablement les troubles du comportement, ce qui permet au malade de rester plus facilement dans sa famille.

Cependant, ils ne permettent ni maintien ni retour de l'autonomie, la maladie finissant toujours par prendre le dessus.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un soutien psychologique est surtout nécessaire pour les proches, car les personnes atteintes de DFT n'ont souvent pas conscience d'être malades. Malgré tout, elles apprécient d'avoir au fil des années un référent médical de confiance qui les aidera à expliquer à leurs proches les modifications du comportement qu'elles-mêmes ne comprennent pas et ne maîtrisent pas. Dans certains cas, le psychologue peut être amené à jouer un rôle de médiateur entre le malade et sa famille, pour permettre de faciliter les relations et de mieux comprendre la maladie.

Les proches, quant à eux, souffrent beaucoup tout au long de la maladie, d'abord en raison des changements de comportement qui génèrent de fausses interprétations (« il/elle ne m'aime plus », « il/elle devient alcoolique ou déprime ») et sont difficiles à accepter. De plus, le malade devient vite indifférent, se désintéresse de sa famille, des affaires familiales, ce qui est particulièrement douloureux pour l'entourage. Enfin, lorsque la maladie s'aggrave, la réduction de l'expression verbale et donc de la communication et la perte progressive d'autonomie sont sources d'anxiété, de détresse et de sentiment d'impuissance. Les membres de la famille doivent donc bénéficier d'un soutien psychologique qui les aidera également à faire face aux responsabilités nouvelles (prodiguer les soins, prendre la décision de placer le malade en institut spécialisé) et au sentiment de culpabilité qui survient souvent.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou pour soigner la personne atteinte?

De façon générale, plus le malade est actif sur les plans physique et mental et plus longtemps il pourra maintenir ses capacités, sa mobilité et donc sa qualité de vie. L'objectif est, dans tous les cas, de maintenir le malade le plus longtemps possible dans son environnement familial.

Dans la mesure du possible, il faut que la personne atteinte fasse confiance à ses proches pour gérer les problèmes (notamment financiers) et prendre les décisions à sa place. De plus, la conduite automobile s'avère rapidement très dangereuse, et il est préférable que le malade cesse de conduire.

Enfin, les troubles du sommeil peuvent être atténués au début par des mesures simples comme l'absence de consommation de café ou de thé l'après-midi. Il faut également limiter la consommation d'alcool, surtout en grande quantité, qui perturbe le sommeil. Des siestes permettent souvent de réduire les troubles du comportement de la fin de journée.

En cas de troubles de la déglutition, le recours à une eau gélifiée (épaissie) est utile pour

limiter les risques de fausses routes (passage du liquide dans les voies respiratoires).

Comment se faire suivre ?

Le suivi est assuré en consultation de neurologie ou de neuro-psychiatrie hospitalière, souvent dans les centres « mémoire » mais aussi parfois en psychiatrie.

Lorsque l'état du malade s'aggrave, celui-ci peut éventuellement être placé en institution ou dans un établissement de soins de longue durée spécialisé.

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire de signaler, en toute situation d'urgence, la nature exacte des médicaments pris ainsi que leur dose. Ceci permet d'éviter que soient administrés des médicaments dont l'association est incompatible et d'éviter des surdosages accidentels.

Par ailleurs, les maladies générales (infections, maladies digestives...) peuvent se manifester très différemment chez les personnes atteintes de DFT : agitation, changement brutal du comportement... ce qui doit pousser les proches à faire examiner le malade.

Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, la DFT ne peut pas être prévenue.

Vivre avec

Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, sportive ?

La DFT bouleverse totalement la vie du malade et celle de sa famille, sur tous les plans (familial, financier, professionnel...). Peu à peu, la gestion du budget, les achats, l'utilisation des moyens de transport, les soins personnels y compris l'hygiène personnelle et la prise des médicaments nécessitent l'assistance d'un proche. La conduite automobile devient rapidement dangereuse. En raison des troubles du comportement, l'entourage est amené à surveiller de près le malade qui peut se montrer agressif, coléreux ou complètement indifférent et inconscient du danger. Ces troubles du comportement sont très difficiles à supporter pour les proches, qui doivent « encaisser » les crises de colère aussi bien que l'indifférence totale. Ils sont souvent responsables d'un isolement social, les amis et parfois la famille ne comprenant pas toujours que les « écarts » de la personne atteinte (mauvaise plaisanterie, langage grossier ou agressif) sont dus à sa maladie et ne sont absolument pas intentionnels.

Evidemment, l'activité professionnelle ne peut plus être assurée. Le malade, pour sa propre protection, doit généralement être mis sous tutelle judiciaire. Le tuteur, souvent un membre de la famille, doit assurer à la place du malade la gestion financière, des achats quotidiens à la gestion du compte bancaire.

Lorsque la maladie évolue, le malade perd peu à peu son autonomie et devient incapable d'effectuer seul les gestes quotidiens (toilette, repas...). Afin d'alléger la charge que représente le maintien du malade à domicile, des interventions extérieures (services de soins infirmiers, garde malade, auxiliaire de vie, aide ménagère ou placement en institut

spécialisé) peuvent être mises en place. Ces périodes de « répit » pour les proches sont absolument primordiales.

En savoir plus

Où en est la recherche ?

La recherche porte sur les mécanismes à l'origine des différentes formes de DFT et la découverte des anomalies génétiques en cause dans les formes familiales.

L'efficacité de certains médicaments (dont l'amantadine) sur les troubles du comportement est actuellement évaluée chez des personnes atteintes de DFT.

Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie ou aux autres formes de démence. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

Les prestations sociales en France

En France, les DFT font partie des affections de longue durée (ALD) qui donnent droit à une prise en charge à 100 % des frais médicaux par la Sécurité Sociale. Des prestations de compensation du handicap (PCH) peuvent être allouées aux malades de moins de 60 ans. Après 60 ans, l'allocation personnalisée d'autonomie (APA) peut permettre de bénéficier d'aides à la vie quotidienne. Dans tous les cas, il faut s'adresser à la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

De plus, certaines aides sont financées par la sécurité sociale. C'est le cas pour les soins en hôpital de jour ou les soins infirmiers à domicile. En revanche, l'hébergement temporaire ou l'accueil de jour sont à la charge du malade (et de sa famille).

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Bruno Dubois

Centre de référence des démences rares
CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris

Docteur Florence Lebert

Centre Mémoire de Ressources et de Recherches - maladie de Pick
CHRU Lille
Centre Médical des Monts de Flandre - Bailleul

Association France Alzheimer

Association Française des Conseillers en Génétique